

Síndrome pulmonar por hantavirus en América

Hantavirus pulmonary syndrome in America

RESUMEN

En mayo de 1993, en cuatro estados vecinos del sureste de Estados Unidos, se inició un brote de una enfermedad pulmonar, de alta mortalidad, en personas jóvenes sanas, que seis meses después se estableció era producida por un hantavirus que se denominó "Sin Nombre", y al padecimiento síndrome pulmonar por hantavirus. Se transmitía por ratones silvestres. Los síntomas son fiebre, mialgias, náuseas, vómitos, que continúan con dificultad respiratoria rápidamente progresiva, por edema pulmonar no cardiogénico. Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran datos de edema pulmonar desde la primera radiografía. El laboratorio muestra linfocitosis atípica, una significativa bandemia y trombocitopenia. En el término de 48 horas, virtualmente todos los pacientes presentan edema intersticial y en 75% de ellos, se afectan las regiones basales y perihiliares en forma bilateral. Hasta la fecha actual, se han reportado 250 casos en Canadá, Estados Unidos, Brasil, Argentina, Uruguay, Paraguay, Chile y Panamá. La letalidad es del 50%. Se ha encontrado el agente causante y el reservorio en amplias zonas del América, incluyendo México, donde todavía no hay algún caso conocido.

Palabras clave: hantavirus, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad transmitida por roedores.

SUMMARY

In May 1993, several healthy young adults had fatal respiratory distress of unknown origin occurred in the Four Corners region of the United States. Six months later the unexpected finding that sera from patients reacted with hantaviral antigens was quickly followed by the genetic identification of a novel hantavirus in patients tissues and in rodents trapped near patients home. They named "Sin Nombre virus". Early symptoms include fever and myalgias, headache, nausea, vomiting. Once the cardiopulmonary phase begins with evidence of pulmonary edema no cardiogenic, the disease progresses rapidly, necessitating hospitalization and often ventilation within 24 hours.

The combination of atypical lymphocytes, a significant bandemia, and thrombocytopenia in the setting of pulmonary edema is strongly suggestive of a hantavirus infection. Approximately one-third of patients show evidence of pulmonary edema in the initial radiography. Forty-eight hours after the initial radiography, virtually all patients demonstrate interstitial edema and two-thirds have developed extensive bibasilar or perihilar airspace disease. More than 250 cases of hantavirus pulmonary syndrome have been reported throughout North and South America in the following nations: Argentina, Brazil, Canada, Chile, Paraguay, Uruguay and Panama. In addition, rodents carrying viruses similar to the "Sin Nombre virus" found in the United States have also been found in Bolivia, Costa Rica and Mexico, but these particular hantaviruses have not been associated with disease in humans.

Key Words: hantavirus pulmonary syndrome, illness transmitted by mice.

Dr. Gregorio Cetina-Sauri

Posgrado en pediatría médica

Colegio de Pediatras de Yucatán. Capítulo Regional del Sureste de la Academia Mexicana de Pediatría
Medica Itzaes. Especialidades Av. Itzáes 252 x 29, Col. García Ginerés Mérida, Yuc. 97120
Tel. 01 9 925 70 56. Correo electrónico: g Cetina@sureste.com

INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo numerosas especies de roedores son reservorios de hantavirus. En 1993, un hantavirus no conocido anteriormente, apareció en Estados Unidos como causante de una enfermedad respiratoria aguda, a la cual se le denominó síndrome pulmonar por hantavirus (SPH)⁽¹⁾. Antes de esto, los hantavirus eran conocidos únicamente como causantes de una fiebre hemorrágica con falla renal, que ocurría casi enteramente en el hemisferio del Este.

Casos del síndrome pulmonar por hantavirus se han confirmado en América en las siguientes naciones: Canadá, Estados Unidos, Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Uruguay y Panamá ⁽²⁾. Además, roedores portadores de un hantavirus similar al encontrado en Estado Unidos, se han hallado en Bolivia, Costa Rica y México, sin que se haya reportado algún enfermo con este padecimiento en estos países hasta el momento (Cuadro 1). El hantavirus es el ejemplo clásico de "virus emergente" por su tendencia a aparecer, algunas veces explosivamente, en nuevas poblaciones donde no se esperaba su presencia.

EPIDEMIOLOGÍA

El agente causante, un virus, del género hantavirus, de la familia de los Bunyavirus que comprende a 14 diferentes tipos de virus, incluyendo la fiebre hemorrágica con fallo renal y el síndrome pulmonar por hantavirus ⁽³⁾.

Ecología. Los transmisores de la enfermedad: los roedores.- Los hantavirus por naturaleza se encuentran principalmente en los roedores. En un amplio estudio que incluyó más de 4000 mamíferos, representantes de 47 especies de Estados Unidos, solamente los roedores silvestres tuvieron presencia de hantavirus. A diferencia de otros virus, los hantavirus no son transmitidos por artrópodos ⁽⁴⁾. El hantavirus aparentemente no produce enfermedad en los roedores, principalmente se encuentra en los animales adultos y mayormente en los ratones de campo machos.

No se ha encontrado en ratas urbanas. Aunque en animales de laboratorio se ha demostrado en forma experimental transmisión de roedor a roedor, no se ha comprobado que lo haya de adultos a cachorros y no se ha reportado que tampoco lo sea de madres a hijos. La transmisión de roedor a roedor, se cree ocurre primariamente después del destete, al iniciar contactos frecuentes con otros congéneres, sobre todo en los contactos agresivos, cuando hay heridas por las peleas, trasmitiéndose el virus en forma horizontal, es decir, de una ratón a otro ⁽⁴⁾.

Los principales transmisores del hantavirus son el raton *Peromyscus maniculatus*, que está ampliamente distribuido en Norte América, el *Sigmodon hispidus* del sur de Florida, el *Peromyscus leucopus* de New York y el *Oryzomys palustris* de Lousiana. Los tres primeros se pueden encontrar en diferentes regiones de México ^(4,5).

TRANSMISIÓN

El estar respirando en un ambiente contaminado con materia fecal del roedor, es indudablemente la causa más común de la transmisión del virus al humano (el virus se encuentra en la materia fecal, orina y saliva del roedor). La mordida del roedor como causa de contagio al humano se ha mencionado raramente. Los epidemiólogos han relacionado ciertas actividades donde haya exposición a roedores o a material fecal de estos animales o polvo contaminado con el mismo, como de mayor riesgo; ejemplo: los granjeros y los trilladores, los que trabajan en silos o almacenes utilizados para guardar grano.

Muchos de los enfermos pertenecen al nivel socioeconómico bajo, con malas condiciones habitacionales y actividades de campo que favorecen contacto estrecho entre humanos y ratones. Sin embargo, actividades recreativas como acampar en el campo, en algunos casos aparentemente ha sido la única posibilidad de contacto con roedores ^(2,4).

Los brotes de enfermedad por hantavirus han sido asociados por cambios en la densidad de población de los roedores, por razones intrínsecas a la especie, cambios climáticos y como respuesta a la depredación de la especie. La aparición de la enfermedad en Estados Unidos se ha relacionado con el aumento de la población de roedores y la invasión de edificios por éstos, particularmente con exceso de suciedad, basura, y residuos de semillas o madera acumulada ^(2,6).

Por último, la posibilidad de contagio de persona a persona solamente se ha sospechado en base del caso de un adolescente de Buenos Aires que aparentemente contrajo la enfermedad de sus padres, que fueron infectados en la Patagonia y de un médico, en quien la única probable fuente de contagio fue a través de la atención de dos pacientes con el padecimiento ⁽⁷⁾. No se ha demostrado infección en laboratoristas que trabajan con estos virus, aunque se demostró seroconversión asintomática en algunos de ellos, al igual que en seis de 528 personas que trabajaban con roedores. En contraste, no se encontraron sueros positivos en individuos que por su ocupación están potencialmente expuestos a la enfermedad como los granjeros y trabajadores en almacenes de granos ⁽²⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los primeros síntomas pueden iniciar después de 3 días de la infección y se ha reportado hasta 6 semanas después de la exposición. Los pacientes con síndrome pulmonar por hantavirus, cursan típicamente con un período prodrómico de 3 a 5 días con fiebre y mialgias en el 100% de los casos. Se agregan náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, tos, en el 75 % de ellos. Menos frecuentes son vértigo, artralgias, dolor torácico y respiración corta ⁽⁸⁾.

El diagnóstico raramente se hace en esta etapa, la tos y la taquipnea no se presentan generalmente antes del séptimo día. Cuando las manifestaciones cardio-pulmonares inician, la enfermedad progresa rápidamente y en 24 horas, puede requerir ventilación asistida. Otros signos clínicos que se pueden encontrar son exantema fino, petequias, hemorragia conjuntival, eritema faríngeo y edema periorbitario ^(8,9).

LABORATORIO

Si se sospecha infección por hantavirus, una biometría hemática y una química sanguínea se deben efectuar cada 8 o 12 horas, dado que un descenso de la albúmina y elevación del hematocrito, indicarían paso de líquido a los pulmones. Hay leucocitosis (generalmente mayor de 20,000) con presencia de linfocitos atípicos por arriba del 50% de la cuenta total, usualmente coincidiendo con el inicio del edema pulmonar. En cerca del 80% de los pacientes la cuenta de plaquetas es inferior a 150 000 por ml y un descenso brusco, se relaciona también con inicio del edema pulmonar. Los casos más severos de SPH desarrollan coagulación intravascular diseminada ⁽³⁾. Se ha reportado también, proteinuria, moderada, elevación de transaminasas, amilasa y creatinina. Acidosis metabólica, junto con prolongación de los tiempos parciales de protrombina y tromboplastina, elevación de lactato sérico son de pronóstico sombrío. *La combinación de linfocitosis atípica, una significativa bandemia y trombocitopenia en un paciente con edema pulmonar, es altamente sugestiva de infección por hantavirus.*

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.

El síndrome pulmonar por hantavirus tiene una evolución radiológica característica: Inicia con cambios mínimos de edema pulmonar intersticial, progresando a edema alveolar con severa participación bilateral. El derrame pleural es común. La silueta cardíaca es normal. Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran datos de edema pulmonar desde la primera radiografía. En el término de 48 horas, virtualmente todos los pacientes presentan edema intersticial y en 75% de ellos,

se afectan las regiones basales y peribiliares en forma bilateral. ⁽⁹⁾

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO.- Pruebas de enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), para detectar anticuerpos IgM para el virus " Sin Nombre" y el diagnóstico de infecciones agudas por otros hantavirus, están disponible en The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y en algunas otras organizaciones de salud. Una prueba de Western Blot usando antígenos recombinantes e isotipos específicos conjugados para diferenciación de IgM-IgG, se han desarrollado, generalmente también con buenos resultados. ^(2,10)

La presencia de antígeno viral en tejidos, demostrado por inmunohistoquímica, o la presencia de secuencias de RNA viral amplificable en sangre o tejidos, con una historia compatible con SPH se considera diagnóstica de la enfermedad. ⁽¹¹⁾. El aislamiento del virus en los tejidos es difícil y no se toma en cuenta con propósitos de diagnóstico.

CURSO CLÍNICO

Ya iniciadas las manifestaciones de dificultad respiratoria, el paciente se deteriora rápidamente, requiriendo ventilación asistida. Puede aparecer inclusive depresión miocárdica. Los pacientes con SPH en contraste con los de choque séptico, tienen un gasto cardíaco bajo con una resistencia vascular periférica elevada. Salvo los casos con coagulación intravascular diseminada, raramente presentan hemorragias y la función renal solo se afecta moderadamente y la afectación orgánica múltiple es rara. La fase prodrómica de SPH es indistinguible clínicamente de otras numerosas infecciones virales. La única guía es la atípica linfocitosis acompañada de plaquetopenia. Cuando inicia el edema pulmonar difuso, el diagnóstico diferencial debe hacerse con un infarto cardíaco silencioso, siendo de utilidad el electro y el ecocardiograma que muestran mayor depresión cardíaca en el infarto que en el SPH.

HISTOPATOLOGÍA

No hay una lesión única patognomónico que permita un diagnóstico histopatológico. Los datos principales se encuentran en los pulmones, que están gruesos, elásticos y pesados, usualmente flotando en la cavidad pleural en un líquido amarillento. Las lesiones patológicas son primariamente vasculares con dilatación capilar y edema. El infiltrado celular es intersticial de células mononucleares, con la apariencia de inmunoblastos. Se aprecia membrana hialina focal, presencia de fibrina y extenso edema alveolar. El epitelio pulmonar esta intacto.

Entre los pacientes que fallecen después de un curso largo de la enfermedad y en los especímenes de biopsias pulmonares de los sobrevivientes, los cambios histopatológicos son estadios diferentes de exudación y proliferación, de daño alveolar difuso, con neumocitos tipo II de reparación, marcado edema, fibroblastos en la pared alveolar, con desorganización severa del espacio aéreo y distorsión importante de la arquitectura pulmonar. Estos cambios se pueden observar también en los ganglios linfáticos. En el bazo de los que fallecen hay presencia de inmunoblastos en la pulpa roja y en las capas periarteriales y en la paracorteza.⁽¹¹⁾

TRATAMIENTO

La característica principal del tratamiento del SPH es de sostén y es muy importante que tempranamente ingrese a una sala de cuidados intensivos para restablecimiento del desequilibrio hemodinámico, pulmonar y electrolítico. Todos los pacientes deben recibir cobertura antibiótica de amplio espectro hasta que se compruebe SPH. Es importante la cateterización de la arteria pulmonar para registro de su presión ⁽²⁾. En los pacientes sumamente graves se ha obtenido buenos resultados con la utilización de oxigenación mediante membranas extracorpóreas.

El uso del antiviral ribavirina, no ha sido eficaz para reducir dramáticamente la mortalidad, dado que muchos de los síntomas pueden relacionarse con la respuesta inmunológica al virus más bien que por la carga viral. Esto puede explicar porqué la ribavirina no ha tenido el efecto dramático en el resultado que se pudo anticipar por su actividad in vitro contra el virus. Sin embargo se efectúan estudios doble ciego para una evaluación más completa ⁽¹²⁾. Las muertes han sido por choque y complicaciones cardíacas con una mortalidad alrededor del 50%.⁽²⁾

PREVENCIÓN

Las recomendaciones preliminares para reducir el riesgo de exposición a hantavirus incluye precauciones de parte de las personas expuestas a roedores, a excretas de los mismos y polvo contaminado con el virus que se encuentra en la materia fecal, orina y saliva del roedor. Los hantavirus son susceptibles a la mayoría de los desinfectantes y detergentes comunes, al hipoclorito diluido y al alcohol al 70% ⁽¹³⁾.

DISCUSIÓN

La fiebre hemorrágica con fallo renal ocurre en Euroasia, principalmente por cuatro variedades de hantavirus (Puumala, Seoul, Hantaan, y Dobrava). Cerca de 200,000 casos de esta enfermedad ocurren en el hemisferio Este anualmente, casi la mitad en China (con

una mortalidad del 5 al 20%, de acuerdo al tipo de virus causal). La primera sugerencia de su etiología viral fue hecha por investigadores rusos y japoneses en la década de los 40s, pero hasta 1978, fue demostrado por otros grupos de estudio que los roedores eran reservorios del transmisor de la enfermedad hemorrágica con fallo renal. Por fin en 1981 se estableció que el hantavirus era el agente causal ⁽²⁾.

La primera descripción en 1993, de un paciente con el síndrome pulmonar por hantavirus, fue el inicio de un grupo de reportes de casos de dificultad respiratoria fatal de origen desconocido en adultos, en Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah, Estados Unidos (colindan formando las cuatro esquinas de un cuadrado). El hallazgo que en el suero de estos pacientes fue positivo a antígenos de hantavirus, fue seguido de la identificación genética del nuevo hantavirus en los tejidos de los enfermos y en roedores atrapados en los alrededores de las casas de los pacientes. La gran mayoría de los enfermos de Estados Unidos y Canadá, lo han sido por un hantavirus nuevo, conocido hasta ahora como "Sin Nombre".

Más de 350 casos del síndrome pulmonar por hantavirus, se han reportado en Norte y Sudamérica de 1993, hasta la fecha (260 en Estados Unidos, hasta julio de 2000) ^(14,20). Esta enfermedad tiene hallazgos comunes con la fiebre hemorrágica con fallo renal (fiebre, baja de plaquetas y elevación de glóbulos blancos) aunque las lesiones principales se sitúan en pulmones y no en riñones. En Sudamérica los casos reportados han sido por hantavirus diferentes (Bayou, el Black Creek Canal y el virus de los Andes). En Paraguay reportaron recientemente un hantavirus distinto a los mencionados.

Aunque la investigación del SPH la ha establecido como una nueva enfermedad infecciosa emergente, de hecho no es una "nueva" enfermedad. La identificación de anticuerpos IgG contra el virus "Sin Nombre" en 1994 en una persona que enfermó en julio de 1959 con síntomas compatibles con SPH, y la identificación, tal vez, del primer caso de SPH, en una persona que falleció en 1978 y en quien se identificó posmortem, en la época actual, el antígeno de hantavirus en sus tejidos ⁽¹⁵⁾. Los países de América que han reportado la enfermedad son: Canadá, Estados Unidos, Argentina, Brasil, Paraguay Chile^(2,16), y últimamente Panamá, con 12 casos entre agosto de 1999 y febrero de 2000 ⁽²⁰⁾. En México no hay reporte oficial de algún caso conocido ⁽¹⁷⁾.

El SPH no ha mostrado relación con alguna edad, raza, grupo étnico o sexo en particular. La oportunidad de exposición a hantavirus es mayor en individuos que trabajan o viven en las regiones donde hay una activa infestación de roedores. Al respecto, se ha conjeturado

que el fenómeno climatológico conocido como "El niño", pudiera haber influido en los estados del sur de los Estados Unidos, donde se han identificado roedores portadores del hantavirus "Sin Nombre", en aumentar la densidad poblacional del animal y, consecuentemente, ser mayores las posibilidades de un brote de la enfermedad en personas que viven o frecuentan esas zonas. Al respecto, la medición de la prevalencia del virus y el registro continuo de la densidad poblacional del roedor y emitir recomendaciones para evitar la exposición, son las medidas que se han iniciado ⁽¹⁸⁾. En septiembre de 1997, la Organización Panamericana de la Salud, recomendó a los ministerios de salud de América, intensificar la lucha contra el problema de la infección por hantavirus en América, considerando el aumento en el número de casos registrados en la región⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, y cols.** Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262:914-7.
- 2.- **Schmaljohn C, Hjell B** Hantaviruses: A Global Disease Problem. *Emerging Infectious Disease* 1997; 3(2): 95-104
- 3.- **Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, y cols** Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:117-23.
- 4.- **Jay M, Ascher M., Chomel B, Madon M, Sesline D, Enge B, Hjelle B., Ksiazek TG, Rollin P., Kass P, Reilly K.** Seroepidemiologic Studies of Hantavirus Infection Among Wild Rodents in California *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3 (2): 183 - 190
- 5.- **Hjelle B, Anderson B, Torrez-Martinez N, Song W, Gannon WF, L.** Prevalence and geographic genetic variation of hantaviruses of New World harvest mice (*Reithrodontomys*): identification of a divergent genotype from a Costa Rican *Reithrodontomys mexicanus*. *Virology* 1995;207:452-9
- 6.- **Armstrong L, Zaki S, Goldofic M, Todd R, Khan A, Khabbaz R, y cols.** Hantavirus pulmonary syndrome associated with entering or cleaning rarely used, rodent-infested structures. *J Infect Dis* 1995;172: 1166.
- 7.- **Wells R, Sosa Estani S., Yadon Z, Enria D, Padula P, Pini N., Mills J, Peters C, Segura E.** An Unusual Hantavirus Outbreak in Southern Argentina: Person-to-Person transmission? *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3(2): 171-174.
- 8.- **Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, y cols.** Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330:949-55.
- 9.- **Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Baner SP, Graber J, y cols** Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 cases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1297-303.
- 10.- **Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, Herring B, Quan S, Polito A, y cols.** Rapid and specific detection of Sin Nombre virus antibodies in patients with hantavirus pulmonary syndrome by a strip immunoblot assay suitable for field diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997;35:600-8.
- 11.- **Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, y cols.** Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 1995; 26- 110-20.
- 12.- **The Centers for Disease Control and Prevention Atlanta (CDC).** Hantavirus illness in the United States documento 310031 1997; Mar Sep 23
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/disprevn.htm>
- 13.- **The Centers for Disease Control and Prevention Atlanta (CDC)** Hantavirus Illness Prevention Information; documento 310033, 1997; Mar Sep 23
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/disprevn.htm>
- 14.- **The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** Hantavirus pulmonary syndrome case count and descriptive statistics, January, 1998; (8 abril 1998)
[Http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/nobrames/whatsnew.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/nobrames/whatsnew.htm)
- 15.- **The Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Tracking a Mystery Disease: The detailed story of Hantavirus Pulmonary Syndrome 1998; (8 abril 1998)
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/outbreak.htm>
- 16.- **The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** Hantavirus Pulmonary Síndrome in Chile *MMWR* 1997; 46 (40): 949-951
- 17.- **Secretaría de Salud (México)** Boletín Epidemiológico Semana 13, del 29 de Marzo al 4 de Abril de 1998.
- 18.- **The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** El Niño Special Report: Could El Niño Cause an Outbreak of Hantavirus Disease in the Southwestern United States? 1998; (8 Abril 98)
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/elniño.htm>
- 19.- **Epstein D. Health Ministers Approve Intensified Fight Against Hantavirus.** Pan American Health Organization (PAHO) 1997; sept 26 press. <http://www.paho.org/>
- 20.- **Bayard V, Ortega E, García A, Cáceres L., Castillo Z, Quiroz E, y cols.** Hantavirus Pulmonary Síndrome Panamá, 1999-2000 *MMWR* 2000;49(10): 205-7