

Comunicación breve

Síndrome pulmonar por hantavirus ¿Cómo la peste?

Dres. Yolanda Marrone, Claudia Sarkis**, Daniel Buamscha*, Rodrigo Parias-Nucci*
y Juan Carlos Vassallo*

RESUMEN

La enfermedad grave por Hantavirus se caracteriza por fiebre hemorrágica y rápido progreso, en menos de 24 horas al shock, con grave compromiso cardiopulmonar.

Presentamos una paciente que ingresó a la UCIP proveniente del Gran Buenos Aires y destacamos los elementos clínicos y bioquímicos que deben sugerir la sospecha diagnóstica especialmente cuando provenga de zonas endémicas.

Se trataba de una niña de 11 años de edad, previamente sana, que había comenzado con síndrome febril progresivo 4 días antes de su ingreso, a lo que se agregaron vómitos y diarrea.

Frente a la rápida descompensación respiratoria y hemodinámica ingresó a UCIP, donde se diagnosticó shock hipovolémico hemorrágico, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria aguda, que requirieron altos parámetros de asistencia respiratoria mecánica y elevadas dosis de inotrópicos. Debido a las características referidas de evolución hiperaguda, la extracción de abundante líquido por tubo endotraqueal, la hipoalbuminemia y el marcado aumento de LDH en una niña previamente sana, se sospechó etiología infecciosa de origen no habitual descartándose leptospirosis, *Mycoplasma pneumoniae* y gérmenes comunes. Se confirmó el diagnóstico de Hantavirus tipo Andes a través de Ig G y M. Presentó estado crítico los primeros 3 días y luego tuvo buena evolución a pesar de manifestar parámetros de mal pronóstico. En la actualidad se encuentra libre de secuelas.

SUMMARY

Serious disease by Hantavirus is characterized by hemorrhagic fever and a quick course, usually in 24 hours, to shock with severe cardiopulmonary failure. We report a patient who lived in the Gran Buenos Aires area and we emphasize the clinical and biochemical criteria that should suggest the diagnosis, especially when the patient comes from endemic zones. This is the case of a previously healthy 11 years-old girl, that had fever during four days before admission and then developed diarrhea and vomiting. She was admitted to the ICU with respiratory and hemodynamic failure requiring both high doses of inotropic agents and respiratory support. Because of the sudden course of the disease, the important and hematic characteristics of the bronchopleural secretions, the low plasma albumin levels, as well as the high levels of LDH, we suspected an uncommon infectious disease. Leptospirosis, *Mycoplasma pneumoniae* and common bacteria infections were ruled out. Hantavirus Andes variety was confirmed (IgG and IgM). During the

first three days she was in a critical state but then recovered successfully despite the ominous initial prognosis. At present she has no sequelae.

INTRODUCCIÓN

La infección por Hantavirus es una zoonosis viral periurbana producida por distintos tipos de virus según la región; esta diferencia se atribuyó a diferentes genotipos virales.

El modo de transmisión de la infección por Hantavirus en general se produce por aspiración de aerosoles contaminados a partir de saliva, orina y materia fecal de roedores infectados.

No obstante, el contagio interhumano ha sido demostrado en Sudamérica.¹⁻⁴ También se han publicado infecciones luego de mordeduras de roedores y entre trabajadores de laboratorio expuestos a roedores infectados.

En Argentina, los primeros casos se identificaron en 1995, con aumento progresivo de los casos anuales notificados: 43 en 1996⁵ y 89 en el año 2002,⁶ y es el país con mayor incidencia en Sudamérica. Se desconocen datos clínicos para clasificarlos en leves o graves.⁵

En el país existen tres zonas epidemiológicas, aisladas geográficamente entre sí: en el Noroeste las provincias de Salta y Jujuy; en el Centro, Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos y en el Sudoeste, Neuquén, Río Negro y Chubut.

Se ha observado un incremento en el registro de síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en la provincia de Buenos Aires, que ha llegado a ser una de las provincias de mayor incidencia del país (2001: 22 casos, 2002: 55 casos).⁶

En nuestro país han ocurrido 185 casos de síndrome cardiopulmonar por Hantavirus variedad "Andes", confirmados serológicamente por la presencia de anti-

* Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
**Infectología Pediátrica. Sanatorio Mitre. Bartolomé Mitre 2553. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
Dra. Marrone Yolanda
ymarrone@hotmail.com

cuerpos IgM anti-hantavirus, desde 1993 a julio del año 2001 (informe periódico MINSAL). (Figura 1)

La tasa de letalidad de los casos notificados fue disminuyendo de 48,85% a 17% en el 2001 y es el resultado de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.⁵

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 11 años de edad, de sexo femenino, previamente sana, que había comenzado con síndrome febril progresivo 4 días antes de su ingreso, a lo que se agregaron vómitos y diarrea, por lo que consultó a la guardia.

Al constatarse equimosis y petequias, ingresó a la sala de pediatría con taquicardia, taquipnea, mala perfusión periférica, infiltrado intersticial bilateral en Rx de tórax (Figura 2); se obtuvieron cultivos y se medicó con ceftriaxona y claritromicina, planteándose el diagnóstico diferencial con gérmenes comunes, sepsis viral, micoplasma, leptospirosis y enfermedad linfoproliferativa.

Ante la rápida descompensación respi-

ratoria y hemodinámica ingresó a UCIP, donde se diagnosticó shock hipovolémico hemorrágico, edema pulmonar agudo (Figura 3) e insuficiencia respiratoria aguda de probable origen infeccioso, que requirió altos parámetros de asistencia respiratoria mecánica (Gráfico 1) y dosis elevadas de inotrópicos.

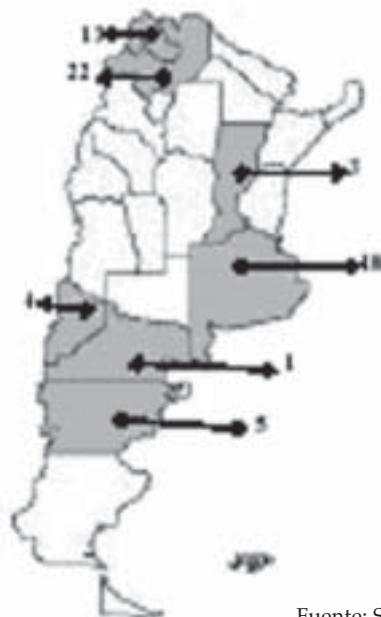
Fue llamativa en su evolución la rápida descompensación clínica respiratoria sin compromiso de vías aéreas superiores en sólo 6 horas, radiografía inicial de tórax con un infiltrado intersticial leve (Figura 2) hasta

FIGURA 2. Radiografía de tórax al ingreso: infiltrado intersticial difuso bilateral.



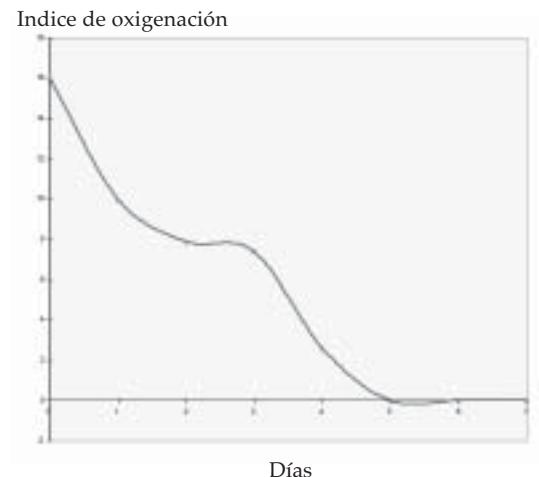
FIGURA 1. Enfermedad por Hantavirus

Casos notificados al SINAVE
Argentina 2001
Total notificados: 51



Fuente: SINAVE

GRÁFICO 1. Evolución del índice de oxigenación



el desarrollo de edema pulmonar (Figura 3) en ese breve lapso.

Es de destacar también la aspiración por tubo endotraqueal de aproximadamente 500 ml de líquido serohemorrágico inmediatamente después de la intubación.

En el manejo inicial se administraron cristaloideos y coloides con clínica de shock hemorrágico hipovolémico (hipotensión, vasoconstricción, hemoconcentración, diuresis presente con alta densidad) con mala respuesta; luego de 60 ml/kg, se colocó vía central, constatando una presión venosa central (PVC) de 4 mm Hg. Se continuó con la infusión de líquidos pero se inició soporte inotrópico, con lo que se logró estabilización de la tensión arterial a las 6 horas de iniciada la terapéutica.

A las 12 horas de evolución, cuando la paciente se encontraba hemodinámicamente estabilizada, se inició infusión de furosemina como parte del tratamiento del edema pulmonar, por deterioro de la función respiratoria.

A las 18 horas de evolución, la paciente impresionaba como estabilizada, mejoró la función respiratoria, revirtió la acidosis metabólica y se pudo iniciar el descenso de los parámetros del respirador.

El ecocardiograma al ingreso, con soporte inotrópico de adrenalina a 1,25 gamma/

kg/min, mostró una fracción de acortamiento del 34%.

El laboratorio mostraba leucocitosis ($42.700/\text{mm}^3$) con desviación hacia la izquierda y presencia de inmunocitos, plaquetopenia ($34.000/\text{mm}^3$), hemoconcentración (hematócrito, 50%), KPTT prolongado (83 seg), presunción de coagulación intravascular diseminada (CID), (TP prolongado, KPTT prolongado, dímetro D y PDF positivos, fibrinógeno bajo -128 mg/dl - trombocitopenia) y transaminasas elevadas (TGO 629 UI/l, TGP 267 UI/l).

Se planteó sumar a los diagnósticos diferenciales iniciales por shock hemorrágico, leptospirosis y Hantavirus.

Si bien no provenía de las zonas endémicas más conocidas se solicitaron IgM e IgG específicas para Hantavirus por la presencia de edema pulmonar no cardiogénico de rápida evolución, con extracción de abundante líquido hemorrágico de vías aéreas, shock hipovolémico hemorrágico, insuficiencia renal con leucocitosis con neutrofilia y linfo monocitosis, hemoconcentración y un elevadísimo valor de LDH (inicial: 1.608 UI/l, a los 10 días: 1.298 UI/l). (VN 240-480 U/l)

Se confirmó el diagnóstico de infección por Hantavirus tipo Andes a través IgG y M positivos por ELISA.

La paciente presentó inicialmente insuficiencia renal intrínseca aguda no oligúrica, con valores al ingreso de urea: 157 mg %, creatinina: 1,9 mg/dl, ácido úrico 15,3 mg/dl.

La evolución clínica con respecto al edema agudo de pulmón, insuficiencia renal aguda y shock presentó máxima descompensación durante los tres primeros días, luego se estabilizó y se inició una mejoría a partir del quinto día. En la actualidad, la paciente se encuentra libre de secuelas.

DISCUSIÓN

Actualmente las formas clínicas de la enfermedad podrían clasificarse en grave, moderada, leve y asintomática o portación.

Forma grave: enfermedad febril en una persona previamente sana, caracterizada por síndrome respiratorio agudo y shock hemorrágico no cardiogénico o enfermedad inexplicable que resulta en la muerte. En la necropsia se observa edema pulmonar de origen no cardiogénico, sin identificación de causa específica de muerte. También debe

FIGURA 3. Edema pulmonar agudo



sospecharse en asociación a insuficiencia renal aguda de etiología desconocida.⁷

Forma moderada: simulan neumonías de la comunidad.

Forma leve: enfermedad febril, sin disfunción pulmonar que simulan estados gripales sin compromiso de vías respiratorias altas. Según el informe periódico del Ministerio de Salud de Chile, se registraron 17 casos de enfermedad leve en Chile, hasta el año 2001.

Forma asintomática o portación: seropositividad específica para Hantavirus (IgG), sin antecedentes de síntomas. Existen portadores en Paraguay: 12,8% en la población total y 40,5% en la población indígena.

En Argentina: menos de 1% en la población indígena en Salta, 17%. En Chile, 2% en áreas urbanas, 13% en áreas rurales.⁶

El período de incubación en el hombre es de 1 a 6 semanas, con una media de 12 a 16 días.

El período prodrómico dura entre 3 a 5 días caracterizado por "fiebre de origen desconocido", cefaleas, mialgias, vómitos, diarrea y dolor abdominal. A continuación sigue una fase cardiopulmonar con rápida progresión al shock hemorrágico y distrés respiratorio agudo (en menos de 24 horas), en las formas graves. Se caracteriza por infiltrado pulmonar intersticial bilateral causado por edema pulmonar y colapso cardiopulmonar.^{8,9} La duración de este período es de 7 a 10 días. Esta es una etapa crítica para el paciente, debido al alto índice de mortalidad.

Una vez superada comienza la etapa de convalecencia.

En Sudamérica se han descrito casos de transmisión interhumana.¹⁰ A favor de esta última hipótesis, en los pacientes estudiados el virus fue idéntico a través de estudios filogenéticos y en el año 2001 se describieron aislamientos humanos en Chile⁴ como posible factor de extensión de la enfermedad.¹¹

El laboratorio se caracteriza por leucocitosis con desviación a la izquierda, neutrofilia con formas inmaduras circulantes (metamielocitos), linfocitos atípicos en sangre periférica con linfomonocitosis, hematócrito aumentado, trombocitopenia, aumento de transaminasas, hipoalbuminemia, marcado aumento de láctico deshidrogenasa y prolongación del tiempo de tromboplastina con fibrinógeno normal.⁷

El diagnóstico de las infecciones por Hantavirus se realiza por pruebas serológicas que determinan anticuerpos IgM específicos por técnica inmunoenzimática (ELISA) en suero o la determinación de seroconversión por IgG por Elisa, en muestras pareadas del período agudo de la enfermedad y la convalecencia (después de los 20 días), con posterior aparición en este período de un incremento del título en cuatro o más diluciones para los anticuerpos IgG.

Otra forma de diagnóstico consiste en la detección de antígenos específicos por inmunohistoquímica, en tejidos fijados e incluidos en parafina. Se realiza también la amplificación de fragmentos genéticos virales mediante la técnica de transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa- (RT-PCR) en coágulos de sangre u otros tejidos.

Se han descrito como factores de riesgo labores agrícolas, trabajos en lugares cerrados con probabilidad de que existan roedores (galpones, graneros, etc.), sitios con elevada población de roedores y trabajo en centros de investigación que utilicen roedores.

Todas las medidas están encaminadas a evitar el contacto con roedores infestados, para ello se sugiere:

- Prevenir el acceso de roedores a sitios habitados.
- Cortar el pasto a ras del piso, por lo menos 30 metros alrededor de la casa.
- Cerrar los sitios de posibles accesos por donde el roedor pueda ingresar.
- Evitar dejar alimentos descubiertos y usar trampas para roedores.
- Consumir agua segura; ante la duda hervirla.

Antes de ingresar a una vivienda desocupada o galpón abandonado, cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo y protegerse las manos con guantes de goma, luego abrir las puertas y ventanas. Permanecer afuera por un espacio no inferior a 30 minutos, permitiendo la ventilación del lugar. Reingresar con las mismas precauciones y desinfectar con lavandina diluida al 10% (una taza de lavandina en un balde con agua, aproximadamente), baldeando, no barrer en seco. El virus muere por exposición a los rayos ultravioletas y al hipoclorito de sodio.

- No eliminar los depredadores naturales de los roedores silvestres: lechuzas, cule-

bras, chimangos.

- No desratizar ni usar tramperas sin el asesoramiento técnico adecuado.

El síndrome pulmonar por Hantavirus es una enfermedad poco común.

En relación con el tratamiento, se han publicado algunos trabajos utilizando ribavirina endovenosa^{2,3} durante el período prodrómico y en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHRS), aunque no hay datos concluyentes. En un estudio realizado en China redujo la mortalidad, mejoró la función renal y las manifestaciones hemorrágicas en pacientes con FHRS.

El rol de la ribavirina se desconoce, aunque podría producir algún beneficio en ese período. Es aconsejable el aislamiento de los enfermos en todos los casos respetando las normas universales de bioseguridad.

No hay tratamiento específico o vacuna disponible contra la infección y cuanto antes se busque la atención médica, mejores son las perspectivas de recuperación; se debe proporcionar a los pacientes tratamiento intensivo respiratorio y hemodinámica, evitando sobrehidratación que podría conducir a agravar el edema pulmonar.¹²

Ante la falta de conocimiento sobre los roedores reservorios, la inexistencia de vacunas y antivirales efectivos, la principal herramienta para esta enfermedad actualmente es el diagnóstico rápido y la implementación de terapias de apoyo adecuadas y tempranas en el tratamiento de los pacientes.¹³

Con respecto a la forma de presentación de nuestra paciente, coincide con lo publicado, destacándose la rápida evolución al edema pulmonar no cardiogénico, extracción de abundante líquido por el tubo endotraqueal, shock hipovolémico hemorrágico e insuficiencia renal intrínseca aguda, hipoalbuminemia, LDH incrementada, en una paciente previamente sana, de acuerdo con lo descrito en formas graves por la variedad de hantavirus conocida como "virus Andes".

Si bien tenía riesgo de mortalidad elevado (Prism: 21, riesgo de mortalidad >30%) y factores de riesgo como hemoconcentración y la prolongación del tiempo de tromboplastina,⁸ nuestra paciente sobrevivió.

Hasta ese momento para nosotros el Gran Buenos Aires no era zona endémica, si bien la difusión del virus muestra un carácter

circulatorio.

En la experiencia nacional, el 65% presentó cuadros graves con tratamiento intensivo; sin embargo, la presencia de cuadros leves aumentó significativamente; en el sur andino se establecieron cuatro formas de presentación por Hantavirus: el síndrome pulmonar, síndrome febril con cefalea y miopía aguda, síndrome febril inespecífico y la infección subclínica.¹³

La prevalencia de casos humanos con infección asintomática en Salta es mayor que en otras regiones del país y no se ha descrito transmisión interhumana de hantavirus en esa zona.¹⁴

También existen diferencias en la sintomatología entre las latitudes norte y sur de América, como la ausencia de presentación en menores de 11 años, pródromo con inyección conjuntival, descrita en epidemias en Argentina,^{1-4,6,7,10,11,15} hemorragias e insuficiencia renal aguda en el período de enfermedad;⁷ la razón de esta discrepancia es desconocida.

La causa del edema pulmonar no cardiogénico por Hantavirus es desconocida, la falta de neutrófilos en los pulmones sugiere diferentes mecanismos de acción con respecto al distrés respiratorio agudo.⁹

En 1996, la epidemia se localizó en la región surandina (Neuquén, Río Negro y Chubut), con una mortalidad de 47%; en 1998-1999 se registró en la zona Noroeste (Salta, Jujuy).

Actualmente, el foco quedó localizado en la provincia de Buenos Aires, que forma parte de la región central junto a Santa Fe y Entre Ríos.⁶ Es decir, que vivir hoy en la provincia de Buenos Aires es vivir en una zona endémica de Hantavirus.

Es importante destacar que, a diferencia de los otros tipos de Hantavirus, en la variedad local está documentada la infección interhumana,¹⁰ con lo cual pierde relevancia el antecedente de roedores en el habitat, potencia la necesidad de medidas universales de prevención de infección, frente a cuadros clínicos con enfermedad hemorrágica de inicio, para reducir el riesgo del personal y jerarquiza el cuidadoso monitoreo de los contactos del caso índice.

Agradecimientos:

Al Dr. Alfredo Seijo (Jefe del Departamento de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica).

mento de Zoonosis del Hospital Muñiz), por las ideas expresadas en la disertación "Síndrome pulmonar por Hantavirus", Simposio Infecciones Pulmonares, BA, 28/12/02. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Enria D, Padula P, Segura EL, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina* 1996; 56(6):709-11.
2. Hantavirus in the Americas: Guidelines for prevention, diagnosis, treatment and control. Technical Paper n° 47. Washington, DC, Pan American Health Organization.
3. Huggins JW, et al. Prospective, double-blind concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991; 164:1119-1127.
4. Galeno H, Mora J, Villagra E, et al. First human isolate of Hantavirus (Andes virus) in the Americas. *Emerg Infect Dis* 2002; 7:657-61.
5. Ministerio de Salud. Secretaría de Atención Sanitaria. Subsecretaría del Programa de Prevención y Promoción. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional 2000-2001. [en línea] Diciembre de 2001 <<http://www.sadi.org.ar/Boletin%20Epidemiologico%20Nacional%202002.doc>> [Consulta: 01 de diciembre de 2004].
6. Ministerio de Salud de la República Argentina. Página Institucional [en línea] <<http://www.msal.gov.ar>> [Consulta: Octubre de 2004]-
7. Parisi N, Enria DA, Pini NC, et al. Retrospective detection of Hantavirus clinical infection in Argentina. *Medicina* 1996; 60:147-156.
8. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Eng J Med* 1994; 330:949-55.
9. Hallen GW, Simpson SQ, Crowell RE, et al. Cardiopulmonary manifestations of Hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
10. Wels RM, Estani SS, Yadon Z, et al. An unusual outbreak in Southern Argentina: person to person transmission. *Emerg Infect Dis* 1997; 3:171-4.
11. National Center for Infectious Diseases. All About Hantaviruses. [en línea] Center for Diseases Control. <<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/>> [Consulta: octubre de 2004].
12. Organización Panamericana de la Salud. Hantavirus en las Américas. Hantavirus en las Américas.
13. Martínez VP, Colavecchia S, Alay García M, y col. Síndrome pulmonar por hantavirus en la provincia de Buenos Aires. *Medicina* 2001; 61:147-156.
14. Sosa-Estani S, Martínez VP, González della Valle M, et al. Hantavirus en población humana y de roedores de un área endémica para el síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina. *Medicina* 2002; 62(1):1-8.
15. Lázaro ME, Resa AJ, Barclay CM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in southern Argentina. *Medicina* 2000; 60(3):289-301.

*Estar preparado es importante, saber esperar es aún más,
pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida.*

ARTHUR SCHINTZER