

HANTAVIRUS: HUMANOS Y ROEDORES ENFRENTADOS NUEVAMENTE

Mollinedo Elvin. MD MSc*

Rocha Rose Mary. MD MSc**

Nina Cruz Aleida. BQM MSc***

En la actualidad la aparición de "nuevas enfermedades infecciosas" ha generado gran preocupación debido principalmente a la severidad con que se manifiestan y su impredecible evolución, constituyendo importantes causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Estos hechos, se favorecen por diversas causas como ser el desconocimiento de las características biológicas y comportamiento de los agentes etiológicos, por las limitaciones en la disponibilidad de técnicas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas, y por la ausencia de terapias específicas que posibiliten un tratamiento adecuado y oportuno. Es importante, sin embargo, diferenciar entre dos conceptos de mucha utilización en los últimos tiempos: Infecciones Emergentes y Reemergentes.

"Infecciones Emergentes" son aquellas ocasionadas por la aparición de nuevos agentes infecciosos, nunca antes descritos, constituyendo el mejor ejemplo la aparición, en la década de los 80, del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

"Infecciones Reemergentes" son aquellas producidas por la reaparición de patógenos que se mantuvieron silentes por un período de tiempo, o por agentes patógenos ya conocidos que adoptan nuevas características biológicas de resistencia, virulencia, transmisibilidad, etc. Son un ejemplo de este tipo de infecciones las causadas por *Streptococcus pneumo-*

niae, *Mycobacterium tuberculosis*, *Hantavirus*, etc.

Existen numerosas condiciones que posibilitan la reemergencia de infecciones, entre ellas se encuentran variables genéticas (presión selectiva, mutaciones espontáneas o inducidas en laboratorios, etc), ecológico-demográficas (relacionados con el comportamiento del hombre respecto del medio ambiente y con los cambios en la densidad poblacional del hombre y animales), socioeconómicas (degradación de los sistemas de prevención) como las principales.

Las causas de la reemergencia en relación con el agente etiológico pueden ser: a) Aparición de una nueva variante del patógeno, dado principalmente por la variabilidad genética b) Infección de una nueva especie de hospedero por un patógeno bien adaptado anteriormente a otra especie, por ejemplo infección por virus Hanta (HTN) a partir de los roedores hasta los humanos c) Infección de una nueva población de la misma especie de hospederos (grupo de hombres infectados que viven en una región y luego emigran, o migraciones a regiones endémicas).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia de *Hantavirus* (HTN) es bastante antigua, habiéndose definido su presencia como "agente filtrable" en 1944 en la Unión Soviética (1) y en Japón en 1943, Kasahara y Kitano (2), lograron además transmitir la infección de persona a persona a través de la inoculación de filtrados de orina y suero de pacientes infectados a voluntarios. French y colaboradores lograron su cultivo en líneas celulares humanas en 1981 (3)

Durante la guerra de Korea en 1951, más de 3,000 soldados estadounidenses fueron afectados por el virus (4). Sin embargo, en 1913 ya habían sido comunicados brotes esporádicos en trabajadores de Rusia y Japón.

* Jefe Unidad de Microbiología y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Casilla 10080 La Paz-Bolivia

** Jefe Unidad de Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Casilla 10080 La Paz-Bolivia

*** Unidad de Microbiología y Biología Molecular, facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

En la actualidad se han definido claramente dos síndromes clínicos debido a la infección por Virus Hanta: a) Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) y b) Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH).

Todos los primeros casos descritos en la historia hasta 1993, presentaban un cuadro clínico con un claro compromiso renal, los que fueron nominados de diferentes maneras, de acuerdo a las características clínicas y geográficas. En conjunto, actualmente se sabe que correspondían a FHSR.

En la Américas en mayo de 1993 se reconoce un brote de muertes inexplicables en pacientes jóvenes con enfermedad pulmonar aguda, todos ellos ciu-

dadanos americanos originarios del desierto semi-árido del sudoeste de Norteamérica (5). En agosto del mismo año en Dakota del Norte, se registran nuevos casos letales de una enfermedad febril respiratoria en la cual se detectan anticuerpos IGM específicos a antígenos de HTN. Por las características clínicas diferentes a la FSHR, conocida en Oriente, se acuña el nombre de SPH, estableciendo como agentes causales a los virus HTN de serotipos diferentes a los ya conocidos.

En la actualidad se reconocen solamente a los dos síndromes antes citados como expresión clínica de la infección por HTN que incluyen a las diferentes enfermedades que fueron descritas a lo largo de la historia (tabla 1).

Tabla 1
Síndromes causados por Hantavirus y sus sinónimos

Síndrome	Sinónimos
Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR)	Síndrome renal con fiebre hemorrágica Balkan Enfermedad de Churilov Nefropatía endémica Fiebre hemorrágica epidémica Nefropatía epidémica Nefro-nefritis epidémica Nefro-nefritis del lejano oeste Nefro-nefritis hemorrágica Fiebre hemorrágica coreana Fiebre de Manchuria Nefropatía epidémica Fiebre de Nidoco Nefropatía epidémica escandinava Fiebre de Song-go Enfermedad de Tayinshan Nefritis de guerra
Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH)	No existen

CARACTERÍSTICAS VIRALES

El Virus Hanta pertenece a la familia Bunyaviridae, que involucra a más de 200 virus animales, clasificados en 4 grandes géneros: Bunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus y Hantavirus, los cuales se diferencian, entre sí, por sus características morfológicas, bioquímicas e inmunológicas.

El HTN es un virión de forma esférica, de 95 nm. de

díámetro y posee envoltura. Su material genético está constituido por RNA de cadena negativa, el cual tiene 3 segmentos: M o mediano que codifica las glicoproteínas G1 y G2; S o pequeño que codifica la nucleoproteína de la nucleocápside y L o mayor que codifica proteínas no estructurales como la RNA polimerasa-RNA dependiente (6). Los HTN se diferencian de los otros miembros de la familia por no ser transmitidos a través de un insecto vector (Tabla 2).

Tabla 2
Familia **Bunyaviridae**

Género	Serogrupo	Virus	Vector
Bunyavirus	Bunyamwera California	Bunyamwera*, Germiston La Crosse*, Tahyna	Mosquitos
Nairovirus	CCHF	Fiebre hemorrágica de Crimena-Congo	Garrapatas
Phlebovirus	Grupo "fiebre por flebótomos" Grupo Uukuniemi	Fiebre de Sandfly(Nápoles y Sicilia)*, Fiebre del Valle Rift* Uukuniemi, Punto Precario	Flebótomos Garrapatas
Hantavirus		Hantaan*, Puumala*, Seoul*, Prospect Hill, Thottapalyam, Virus Muerto Canyon*, etc.	No existe **

* Causa enfermedad humana

** Se transmite vía excretas de roedores persistentemente infectados

La enfermedad por HTN es una zoonosis en la cual los virus llegan al hombre a través de contaminación directa con las excretas de roedores persistentemente infectados. También, constituyen un vehículo los aerosoles contaminados con heces u orina de estos animales que son inhalados por el hombre. Existen casos secundarios a mordedura de ratón debido a la presencia del virus en saliva del animal, también el virus puede llegar al ser humano por contaminación de piel lastimada, por conjuntivas, por ingestión de comida y agua contaminadas con secreciones de roedores.

Los HTN han sido clasificados en tipos y subtipos en base al hospedero, el síndrome clínico y antígenos mayores (núcleo y glicoproteínas) (tabla 3) En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de los "Nuevos Hantavirus" en nuestro continente como el virus Belgrado (7), Virus Muerto Canyon (8), Virus aislados a partir de seres humanos con SPH en Louisiana y Florida de Norteamérica (9,10), Virus Andes responsable de SPH en Argentina y Chile, Virus Laguna negra pesquisado en Bolivia y Paraguay (11), etc.

RESERVORIOS ANIMALES

Los diferentes tipos de Hantavirus conocidos, han sido detectados en varias especies de roedores, Estudios de seroprevalencia realizados en Norteamérica (U.S.A., Canada), Sudamérica (Brasil, Colombia, Chile y Bolivia), Europa Occidental (Reino Unido, Bélgica, Holanda, Francia, Alemania), Escandinavia (Finlandia, Suecia, Noruega). Europa

Oriental (Hungría, Checoslovaquia, Estados Independientes), Países Balcánicos (Yugoslavia, Grecia), Africa (Gabon, Djiboui, Nigeria, Uganda, Sudan), Asia (India, China, Korea, Tailandia, Malasia, Japón, Mongolia), Oceanía (Australia, Papua Nueva Guinea) y han permitido identificar anticuerpos específicos anti HTN en diferentes poblaciones de roedores, como se observa en la tabla 3 (11,12)

Los roedores albergan al virus durante toda su vida, después de su infección natural, no existiendo indicios de que ellos desarrollen enfermedad (infección crónica asintomática), a pesar de la presencia de partículas virales en diferentes órganos y tejidos (pulmón, hígado, riñón, páncreas, bazo, glándulas salivales, vejiga, cerebro, tejido graso) y por lo tanto, constituyen el reservorio natural del agente.

Experimentalmente, después de la inoculación intramuscular del virus en roedores, el mismo puede ser aislado a partir de células epiteliales y macrófagos después de dos semanas y hasta 270 días posteriores. La producción de IgG e IgM específicos persiste indefinidamente. La excreción viral es también indefinida, aunque en el tiempo disminuye en número de partículas virales.

Los estudios de seroprevalencia en los reservorios animales tienen extraordinaria utilidad epidemiológica para definir áreas endémicas.

Se ha observado mediante estudios filogenéticos que las relaciones genéticas y serológicas entre los diferentes hantavirus se asemejan a las relaciones

genéticas entre los roedores que actúan como hospedadores predominantes para cada virus (13). Este hecho, indica que estos virus no han emergido a través de alguna mutación reciente o algún reordenamiento de los segmentos genéticos, sino más bien debido a modificaciones ecológicas que han puesto a los roedores infectados con HTN en un contacto cer-

cano con el hombre. Sin embargo, estos conceptos pueden variar al aumentar el nivel de conocimiento sobre este género de virus. En particular, se han encontrado evidencias indirectas sobre reasociación de segmentos genómicos en aislamientos naturales de HTN.

Tabla 3
El género Hantavirus

Tipo	Suptipo	Area Geográfica	Roedor Hospedero	Enfermedad Humana*
Hantan	Hantan	Korea, China, Rusia	Apodemus agrarius	FHSR (severa)
	Fojnica	Yugoslavia	A. flavicollis	FHSR (severa)
	Porogia	Grecia	A. flavicollis	FHSR (severa)
Belgrado/Dobrava		Servia	A. flavicollis	FHSR (severa) posible SPH
Seoul	SR11, R22	Mundial	Rattus norvegicus	FHSR(mod-sev)
Puumala	Puumala	Escandinavia	Clethrionomys glareolus	FHSR (lev-mod)
	Vranica	Estados Independientes, Bélgica, Yugoslavia	Cl. glareolus	FHSR (lev-mod)
Leaky	-	U.S.A.	Mus musculus	Desconocida
Prospect Hill	-	U.S.A. Canadá	Microtus pennsylvanicus	Desconocida
Virus Muerto Canyon	-	U.S.A.	Peromyscus maniculatis	SPH
Dade County	-	U.S.A.	Sigmodon hispidus	SPH
Louisiana	-	U.S.A.	?	SPH
Four corners	-	U.S.A. México, Canadá	Peromyscus maniculatus	SPH
Thottapalyam	-	India	Sorex anareus	Desconocida
Thailand	Thai 749	Tailandia, India	Bandicota indica	Desconocida
Tula	-	Rusia, Europa	Microtus arvalis	Desconocida
Andes	-	Argentina, Chile	Oryzomys longicaudatus	SPH
Lechiguanas	-	Argentina	Oryzomys spp.	SPH
Oran	-	Desconocido	Desconocido	SPH
El Moro Canyon	-	U.S.A. México, Canadá	Reithrodontomys megalotis	Desconocida
Rio Segundo	-	México, Costa Rica	Reithrodontomys mexicanus	Desconocida
Sin nombre	-	U.S.A.	Peromyscus maniculatus	SPH
New York 1	-	U.S.A.	Peromyscus leucopus	SPH
Black Creek Canal	-	U.S.A.	Sigmodon hispidus	SPH
Bayou	-	U.S.A.	Oryzomys palustris	SPH
Laguna negra	-	Bolivia, Paraguay	Oligoryzomys microtis	Desconocido

* FHSR (Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal)

SPH (Síndrome Pulmonar por Hantavirus)

Es interesante mencionar que en China se aisló por primera vez a Hantavirus a partir de felinos (14); estudios posteriores de seroprevalencia realizados en el Reino Unido, mostraron un 17.6% de positividad en gatos domésticos y un 8% en gatos silvestres (15), quedando aún por definir el papel de estos animales en la transmisión de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA EN EL HUMANO

En esta zoonosis hasta el año 1996 no se pudo documentar ningún caso de transmisión humano-humano. Sin embargo, recientemente en la Argentina se ha reportado el primer caso de contagio interpersonal de un HTN, el virus Andes, corroborado por estudios epidemiológicos y moleculares (16). La enfermedad clínica por HTN ha sido descrita en varias partes del mundo y en los últimos años la mayoría de los casos se han presentado en Korea, China, Japón, Rusia (Hantaan), Escandinavia, Holanda, Reino Unido, Francia, Bélgica (Puumala), Los Balcanes (Puumala, Belgrado y Porogia) y Estados Unidos (Muerto Canyon, Dade y Louisiana). Existen casos y datos serológicos de brotes en Nigeria, República Central del Africa, India, Iran, gabon, Argentina, Chile y Bolivia (11,17).

La mayoría de los casos son secundarios a contaminación con heces y orina de roedores, sin embargo, existen brotes en laboratorios de investigación y bio-terios. Además de las variaciones geográficas de la infección por HTN, también se han observado variaciones en relación a factores estacionales, climáticos y por modificaciones en el medio ambiente. En relación a este último factor, se sabe que los brotes ocurridos en la Argentina, se desarrollaron a partir de incendios forestales (chaqueo), que obligaron a los roedores a migrar del campo a zonas pobladas por el hombre, forzando de este modo el contacto roedor-humano.

Las tasas de incidencia son muy variables en las diversas partes del mundo y en diferentes épocas, aunque se observa una clara tendencia al incremento de infecciones por HTN (OMS 1993). Este hecho, ha categorizado a estas infecciones como parte del grupo de "Enfermedades Reemergentes".

En Estados Unidos se estima una incidencia de 0.02/100.000 habitantes en la población general (12), destacándose que solamente se trata de casos del SPH.

En general las infecciones por HTN predominan en varones en una relación varón: mujer de 2:1 a 3:1; el grupo etáreo más afectado es el comprendido entre

los 20 a 40 años. Casos de infección en niños son poco comunes (18).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La expresión clínica de la infección por HTN se enmarca en dos grandes síndromes: a) Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) y b) Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH).

a) Fiebre hemorrágica con Síndrome Renal

Puede expresarse desde una forma asintomática hasta fiebre hemorrágica fulminante y muerte. Estas diferentes formas clínicas pueden en algún momento sobreponerse.

De acuerdo a la presentación clínica, al tipo de virus, el reservorio y la localización geográfica, se distinguen 3 grandes síndromes;

- i: Nefropatía epidémica (NE) que ocurre en Europa y es causada por el virus Puumala. Después de un período de incubación de 1 a 8 semanas (media=4) se instaura en forma abrupta fiebre y escalofríos. Las manifestaciones renales son frecuentes, con dolor dorsolumbar en el 66% de los casos, poliuria en el 96% y riñones palpables en el 33%. El dolor abdominal, la diarrea y vómitos también son frecuentes, siendo rara la hepatomegalia. Muchos pacientes presentan signos de irritación cerebral y / o meningismo con LCR normal. Un tercio de los pacientes presentan manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, hematuria macroscópica y hemorragia digestiva. La presencia de rash petequiral es muy infrecuente. La mayoría de los casos recuperan espontáneamente en menos de 3 semanas. La infección subclínica es muy frecuente con una relación de infectados asintomáticos: sintomáticos de 14:1 a 20:1 (12,19,20).
- ii: FHSR severa (fiebre hemorrágica coreana y de los Balcanes, Grecia y Yugoslavia), causada por el virus Hantaan, Porogia, Belgrado o Fojnica. Se presenta después de 2 a 3 semanas de incubación, iniciándose el cuadro con síntomas agudos de tipo gripal. En estas formas severas se pueden reconocer 5 fases. Fase febril de 3 a 5 días, con fiebre, malestar general, cefalea, mialgia, dolor abdominal y dorsal y hemorragia conjuntival. El recuento de leucocitos es normal, aunque se evidencia plaquetopenia y proteinuria. Fase hipotensiva que dura de 2 horas a 3 días, con náuseas, vómitos, taquicardia y choque; visión borrosa y posteriormente signos hemorrágicos. La trom-

bocitopenia se acentúa y se prolonga el tiempo de sangrado. La fase oligúrica dura de 3 a 7 días y puede llegar a anuria, con hipertensión y hemorragia severa (nariz, piel, tracto gastrointestinal, genitourinario y sistema nervioso central). La fase diurética puede prolongarse por días a semanas con poliuria de 3 a 6 litros por día. Finalmente, la fase de convalecencia puede durar meses, con un retorno gradual a la normalidad.

La mayoría de las defunciones ocurren en la fase oligúrica. Los pacientes que sobreviven se recuperan en forma completa, excepto, aquellos que hacen hemorragias en SNC (12).

- iii: FHSR moderada, tiene distribución universal, causada por el virus Seoul. Puede progresar a cualquiera de las cinco fases descritas, pero generalmente el cuadro es confuso y el curso clínico es corto. Las alteraciones hepáticas son las que ocurren con mayor frecuencia. La mortalidad es baja (alrededor de 1%) (12,17).

b) Síndrome Pulmonar por Hantavirus

El SPH es una nueva forma de infección por primera vez en Julio de 1959 en casos esporádicos y fue nombrada "infección por virus sin nombre" (21). En mayo de 1993 (9), en el sudoeste de Estados Unidos, en la región de las "Cuatro Esquinas" que comprende Nuevo México, Colorado, Arizona y Utah, dos pacientes murieron después de cinco días por falla respiratoria aguda. Hasta Octubre del mismo año, en diferentes estados del sud y del este de Estados Unidos, se registraron 42 pacientes con cuadro infeccioso, de los cuales 26 fallecen (22). Tres semanas después se confirma que el agente causal fue un nuevo tipo de HTN llamado Muerto Canyon, obteniéndose secuencias de RNA correspondientes a los segmentos G2 y M en noviembre de 1993 (8). Este hecho, además, permitió definir que los virus Muerto Canyon, Hantaan, Seoul y Puumala son filogenéticamente diferentes. Hasta febrero de 1996 el CDC confirmó 128 casos de SPH en los Estados Unidos, con una tasa de letalidad de 39%, constituyendo todos ellos solamente nuevas identificaciones del "virus sin nombre", ya descritos en 1959, sin tratarse de una nueva enfermedad (12).

Se han descritos casos en 24 estados de Estados Unidos, la mayoría de los cuales provienen de la zona oeste del río Missisipi, siendo 75% de los pacientes de áreas rurales. Sin embargo, en la actualidad es considerada una zoonosis viral Panamericana, ya que se han identificado casos de

SPH en Canadá, Brasil, Paraguay y Chile y Argentina. Desde octubre de 1995 hasta octubre de 1997 se han confirmado 20 casos de SPH en Chile, principalmente en el sur de Chile, en localidades fronterizas con Argentina (11).

La enfermedad se presenta característicamente como un proceso inespecífico, de inicio agudo, con fiebre, cefalea, mialgia, rabdomiolisis y síntomas gastrointestinales, seguidos de tos no productiva que progresa rápidamente a insuficiencia respiratoria causada por edema pulmonar no cardiogénico y compromiso hemodinámico. Rayos X de tórax pueden mostrar signos tempranos de edema pulmonar, debido a incremento de la permeabilidad vascular, con trama vascular bilateral aumentada, o líneas B de Kerly. El infiltrado pulmonar bilateral se observa generalmente en el momento de admisión o se instaura en las 6 siguientes horas, al igual que el derrame pleural. En los casos severos, puede sobrevenir la muerte en un 60% de los mismos por síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA). Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis con neutrofilia, aumento de hematocrito con hemoconcentración, trombocitopenia y tiempos prolongados de protrombina y tromboplastina. El aumento marcado del hematocrito y del tiempo parcial de tromboplastina parecen ser predictores de muerte. La insuficiencia renal, característica de FHSR es poco común en SPH, sin embargo, se han descrito presentaciones clínicas inusuales, encontrándose en dos pacientes compromiso renal severo y edema pulmonar concomitantes. También, se han identificado algunos pocos casos con evidencia serológica de infección aguda con cuadro clínico leve y sin infiltrado pulmonar intersticial bilateral.

PATOGENESIS

La mayoría de las infecciones por HTN se deben a inhalación de polvo o aerosoles que contienen excretas desecadas de roedores; ocasionalmente por mordedura y aún no se ha comprobado la transmisión humano-humano, excepto el caso de Argentina. Existen comunicaciones de transmisión transplacentaria (23). No se ha encontrado un modelo animal que reproduzca la enfermedad como se presenta en el hombre, por lo cual todo el conocimiento acumulado deriva del estudio en infecciones naturales en humanos.

El HTN, en general, ingresa por la mucosa respiratoria y puede ser detectado en plasma en los primeros 7 días de la enfermedad. El virus infecta a las células sanguíneas periféricas mononucleares. La repli-

cación viral y maduración ocurre a nivel de membranas intracitoplasmáticas (retículo endoplásmico y de Golgi), donde la partícula viral obtiene su envoltura fosfolipídica a partir de la célula hospedera.

El sustrato patológico de la infección viral, es el daño del endotelio capilar como consecuencia de la replicación viral y el depósito de inmunocomplejos (24), esto último condicionaría trombocitopenia y disminución de la vida media de las plaquetas (25,26). El daño generado se traduce en vasodilatación y extravasación de plasma y células sanguíneas a los tejidos circundantes. En los casos fatales que ocurren en la fase hipotensiva y oligúrica, se encuentra ascitis y acúmulo de líquido a nivel retroperitoneal. En los casos severos y letales de FHSR se observa una triada característica de necrosis hemorrágica de la médula renal, de la pituitaria anterior y de la zona atrial derecha cardíaca. En los riñones se encuentra dilatación tubular y degeneración difusa. El consumo de los factores de coagulación condiciona diátesis hemorrágica que se evidencia, en general, en los casos graves, el cuarto día de infección (12).

DIAGNOSTICO

Manifestaciones Clínicas Generales

La expresión clínica de la infección, por HTN en las Américas, está dirigida fundamentalmente al SPH, por lo cual analizaremos con más detalle esta entidad. La infección en el hombre cursa en forma tal que no se distingue clínicamente hasta la etapa de afectación severa, la cual transcurre con edema pulmonar e hipotensión. Conocida la alta mortalidad de infección por HTN es importante describir la evolución y datos clínicos más sobresalientes que permitan distinguir y manejar los casos humanos que puedan

ocurrir. El síndrome de insuficiencia pulmonar aguda e hipotensión irreversible secundaria a depresión miocárdica son la causa de muerte en la enfermedad por HTN.

Definición de Caso

Cuando se está frente a una nueva enfermedad es muy importante contar con una definición de caso que comprende alguno de los siguientes datos (27):

- 1.- Que ocurre en cualquier paciente que haya iniciado el cuadro después de 1996 (fecha en que se documentan los primeros casos en Sudamérica - Argentina) .
- 2.- Que presente dos o más de los siguientes síntomas: fiebre menor a 36 C o mayor a 38 C, pulso mayor a 90 por minuto, más de 20 respiraciones por minuto. En laboratorio leucocitosis mayor o igual a 12.000 / mm³ o leucopenia menor a 4.000 / mm³, con 10% de cayados.
- 3.- Que curse con cuadro de insuficiencia respiratoria de causa desconocida.
- 4.- Que exista evidencia radiológica de infiltración aguda bilateral intersticial con hipoxemia.
- 5.- Que en la autopsia se encuentre edema pulmonar no cardiogénico inexplicable.

Los casos confirmados por laboratorio en el inicio del brote en Estados Unidos en 1993 han servido de modelo para el diagnóstico clínico.

La recopilación de datos muestra que el promedio de edad de los pacientes afectados es de 32.2 años (13 a 64), el sexo predominante es el femenino (61%), tasa de letalidad 76% y media de duración de los síntomas antes de la hospitalización 5,4 días (2,4).

CUADRO PRODROMICO MAS FRECUENTE

Taquipnea	100%	Escalofríos	65%
Fiebre y mialgias	100%	Diarrea	50%
Mialgia	100%	Hipotensión	50%
Taquicardia	94%	Artralgias	30%
Edema agudo pulmonar	88%	Estertores	30%
Tos y disnea	76%	Dolor abdominal	24%
Gastroenteritis	76%	Disuria	18%
Cefalea	71%	Rinorrea	12%
Náuseas y vómitos	71%		

INDICADORES DE MUERTE

Hipotensión profunda
Aumento del hematocrito
Aumento del tiempo parcial de tromboplastina

DATOS DE LABORATORIO CLINICO

Leucocitosis	Media 26.000/mm ³
Tiempo de protrombina	Prolongado
Tiempo parcial de tromboplastina	Prolongado
Concentración de hidrogenasa láctica	Elevada
Concentración de proteínas séricas	Disminuida
Proteinuria	Frecuente

Radiografía de tórax

Infiltrado intersticial y alveolar 70%
Infiltrado difuso con rápida afectación bilateral 94%

CONFIRMACION DIAGNOSTICA

El diagnóstico específico de infección por HTN se realiza mediante la detección del virus, de su genoma, de sus antígenos y/o la detección de anticuerpos anti HTN.

Serodiagnóstico

Permite un diagnóstico temprano de infección por HTN y se basa en la detección de anticuerpos específicos presentes a títulos altos. Pruebas como inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoperoxidasa, ELISA y Western Blot, ya están estandarizadas.

En las primeras semanas de enfermedad, ha mostrado mayor utilidad la IFI (28). la inhibición de hemaglutinación utilizando cultivos de tejidos es una técnica simple y rápida (29). Todas estas pruebas requieren de la expresión de antígenos virales como ser la nucleoproteína y los glucopéptidos G1 y G2, que se pueden conseguir infectando células Vero E6, y más recientemente en baculovirus y vaccinia (30). ELISA e IFI para IgM o IgG específicas son las pruebas óptimas para la detección serológica de HTN. La positividad por cualquiera de éstas técnicas definen infección por HTN, pero no discriminan el tipo o subtipo de virus, para lo cual se requiere ensayos de biología molecular (PCR).

Detección del virus de antígenos en plaquetas, neutrófilos, mononucleares sanguíneos periféricos o en secciones de tejidos, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales permiten un diagnóstico específico y más rápido que el serológico (31). la utilización de cultivos celulares o inoculación en animales tienen la desventaja de brindar resultados en períodos

mayores a 10 semanas.

El uso de la técnica transcriptasa reserva - PCR (RT-PCR) ha revolucionado el diagnóstico de infección por HTN. esta técnica es altamente sensible y específica y puede ser empleada para la identificación tanto de los antiguos como de los "nuevos" HTN (32).

MANEJO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de pacientes infectados con HTN esencialmente es sintomático. Siendo su manejo complejo y varía de acuerdo a la severidad del cuadro y a la fase en que se encuentre. Reposo absoluto, sedación y analgesia son esenciales. El balance de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado, al igual que el control adecuado de la hipotensión con expansores plasmáticos como la albúmina humana, muy importantes debido a la conocida extravasación de líquido a nivel retroperitoneal en FHSR y en los pulmones en SPH. Hemodiálisis o diálisis peritoneal disminuyen la letalidad en los casos severos de FHSR. pacientes con SPH requieren en general apoyo circulatorio y ventilatorio prolongados.

El tratamiento específico con el análogo guanosídico. Ribavirina ha mostrado efectividad en estudios doble ciego controlados con placebo en FHSR, cuando es administrado tempranamente (33). También ha sido utilizado por vía endovenosa en pacientes con SPH, aunque su eficacia aún no se ha establecido (9).

Las medidas preventivas se basan eminentemente en evitar el contacto con roedores y sus excretas. Todavía no existen vacunas disponibles, aunque la expresión de polipéptidos en virus vaccinia y baculovirus tienen un potencial futuro (12).

CONCLUSIONES

Las infecciones por HTN son zoonosis virales. El incremento en la incidencia de la enfermedad, refleja simplemente cambios en la población de los reservorios roedores y/o alteraciones en su hábitat. Como ejemplo citamos que el brote de SPH a nivel panamericano, se debe al aumento de la población de roedores, reservorios específicos para el virus Muerto Canyon, además, de un mayor grado de contacto e interacción de los mismos con el hombre, debido a la demanda de alimento de los roedores que se ven obligados a invadir poblaciones humanas y a una incursión del hombre hacia el campo.

Debemos admitir que las infecciones por HTN se han construido en un problema, siendo cada vez más las regiones afectadas, estando por supuesto Bolivia también en potencial riesgo. Se describen a la fecha dos presentaciones clínicas: FHSR y SPH. La afectación principal en las Américas es SPH. Se debe tomar en cuenta que el HTN no solamente puede producir cuadros clínicos agudos severos y con alto índice de mortalidad, sino también importantes escuelas secundarias tanto a infección sintomática como asintomática, entre las que se incluye principalmente renal crónica.

REFERENCIAS

- 1.- Smorodintsev, A.A., Altshuller, I.S., Dunaevskii, M.I., Kokhreizde, K.A., Neustroev, V.D., y Churilov, A.V. (1944). Etiology and Clinical Features of Haemorrhagic Nephros-nephritis, ed. Smorodintsev, A.A. pp. 26-47. Moscow: Academy of Medical Science.
- 2.- Kasajara, S. y Kitano, M. (1943). Studies on pathogen of Epidemic Hemorrhagic Fever. Japanese Journal of Pathology, 33: 476-483.
- 3.- French, G.R., Foulke, R.S., Brand O. A., Eddy, G.A., Lee, H.W. y Lee, P.W. (1981). Korean Hemorrhagic Fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. Science, 221: 1046-1048.
- 4.- Smadel, J.E. (1951) Epidemic Haemorrhagic Fever. American Journal of Public Health, 43: 1327-1330.
- 5.- Khan, A.S., Ksiazek, T.G. y Peters C.J. (1996). Hantavirus Pulmonary Syndrome. Lancet: 347: 739-41.
- 6.- Elliot, R.M., Schmaljohn, C.S. y Collett, M.S. (1991). Bunyaviridae genome Structure and Gene Expression. Current Topics in Microbiology and Immunology, 169: 92-161
- 7.- Gligic, A., Dimkovic, N., Xiao, S.Y., Buckle, G.J., Jovanovic, D., Velimirovic, D., Stojanovic, R., Obradovic, M., Diglisi, C., Micic, J., Asher, D.M., LeDuc, J.K., Yanagihara, R. y Gajdusek, D.C. (1992). Belgrade Virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. Journal of Infectious Diseases, 166: 113-120.
- 8.- Nichol, S.T., Spiropoulou, S.F., Morzunov, S., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Feldman, H., Sanchez, A., Childs, J., Zaki, S. y Peters, C.J. (1993). Genetic Identification of a Hantavirus Associated with an Outbreak of Acute Respiratory Illness. Science, 262: 914-917.
- 9.- Anon. (1993a). Update: Hantavirus Disease - United States, 1993. Morbidity and Mortality Weekly Report, 42: 612-614.
- 10.- Anon. (1994). Newly Identified Hantavirus-Florida 1994. Morbidity and Mortality Weekly Report, 43: 99-105.
- 11.- Horwitz, I., Thompson, L., Luchsinger, V., Lagos, R., Villagra, E. y Espinoza, R. (1997). Infección por Hantavirus: Orientaciones generales para el diagnóstico y manejo de pacientes hospitalizados por sospecha o confirmación de Síndrome pulmonar por hantavirus. Revista Chilena de Infectología, 14 (2): 74-82.
- 12.- Hart, C.A. y Bennett, M. (1994). Hantavirus: an Increasing Problem? Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 88, 4: 347-358.
- 13.- Xiao, S-Y, LeDuc, J.W., Chu Y-K y Schmaljohn, C.S. Phylogenetic analysis of virus isolates of the genus hantavirus, family Bunyaviridae. Virology, 198, 205-218.
- 14.- Luo, Z.Z. (1985). Isolation of Epidemic Haemorrhagic Fever Virus from a Cat. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 5: 79-81.
- 15.- Bennett, M., Lloyd, G., Jones, N., Brown, A. Tress, A.J., McCracken, C., Smyth, N.R., Gaskell, C.J. y Gaskell, R.M. (1990). Prevalence of Antibody to hantavirus in Some Cat Population in Britain. Veterinary Record, 127: 548-49.
- 16.- Lázaro, M.E., Resa A. (1997). Hantavirus Andes: Un dilema de bioseguridad. Libro de resúmenes del III congreso de Infectología del Cono Sur y XIV Congreso Chileno de Infectología. Valdivia-Chile.
- 17.- McKee, K.T., LeDuc, J.W. y Peters, C.J. (1991). Hantaviruses. In Textbook of Human Virology, ed. Belshe, R.B. pp. 615-632 St. Louis: Mosby Year Book.
- 18.- Lee H.W. (1982). Korean hemorrhagic fever. Progress in Medical Virology, 28, 96-113.
- 19.- Niklasson, B. y LeDuc, J.W. (1987). Epidemiology of nephropathia epidemica in Sweden. Journal of Infectious Diseases, 155, 269-276.
- 20.- Niklasson, B., LeDuc, J.W., Nystrom, K. y Nyman, L. (1987). Nephropathia epidemica: incidence of clinical cases and antibody prevalence in an endemic area of Sweden. Epidemiology of Infection, 99, 559-562.
- 21.- Frampton, J.W., Lancer S., Nichols, C.R., Eitestad, P.J. (1995). Si nombre Virus Infection in 1959. Lancet; 346: 781-82.

- 22.- Anon. (1993b). Update: Hantavirus Pulmonary Syndrome - United States, 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42: 816-820.
- 23.- Lloyd G. (1991). Hantavirus. In *Current Topics in Clinical Virology*. Ed. Morgan -Capner. Ppp 181-204. Colindale, UK. Public Health Laboratory Service.
- 24.- Yanagihara, R. y Silverman, D.J. (1990). Experimental infection of human vascular endothelial cells by pathogenic and non pathogenic hantaviruses. *Archives of Virology*. 111, 281-286.
- 25.- Lee, M., Kim, B.K., Kim, S., Park, S., Jan, J.S., Kim, T. y Lee, J.S. (1989). Coagulopathy in hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever). *Reviews of Infectious Diseases*. 11, S877-S883.
- 26.- Cosgriff, T.M. (1991). Mechanisms of diseases of hantavirus infection; pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Reviews of Infectious Diseases*. 13, 97-107.
- 27.- Pety, T.L. Adult respiratory distress syndrome: Definition and historical perspective. *Clin Chest Med* 1982; 3: 3-7.
- 28.- Hedman, K., Vaheri, A. y Brummer-Korvenkontio, M. (1991). Rapid diagnosis of hantavirus disease with an IgG-avidity assay. *Lancet*. ii, 1353-1356.
- 29.- Okuno, Y., Yamanishi, K., Takahashi, Y., Tanishita, O., Nagai, T., Dantas, J.R., Okamoto, Y., Tadano, M. y Takahashi, M. (1986). Haemagglutination-inhibition test for hemorrhagic fever with renal syndrome using virus antigen prepared from infect tissue culture fluid. *Journal of General Virology*. 67, 149-156.
- 30.- Shmaljohn, C. (1988). Hantaan virus. In *Virus Diseases in Laboratory and Captive Animals*, ed. Darai, G. pp. 535-554. Boston: Martinus Nijhoff.
- 31.- Yac, Z-Q., Yang, W.-S., Zhang, W.-B. y Bai, X.-F. (1989). The distribution and duration of hantaan virus in the body fluids of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 160, 218-224.
- 32.- Le Guenno, B. (1993). Identifying a hantavirus associated with acute respiratory illness: a PCR victory. *Lancet*. ii, 1438-1439.
- 33.- Huggins, J.W., Hsiang, C.M., Cosgriff, T.M., Guang, M.Y., Smith, J.I., Wu, Z.O., LeDuc, J.W., et al . (1991). Prospective double-blind concurrent, Placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 164, 1119-1127.