Suplemento: Infección por hantavirus en Chile

Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile*

CONSTANZA CASTILLO H.^{1,2}, JORGE NARANJO L.¹ y GONZALO OSSA A.^{1,2}

HANTAVIRUS CARDIOPULMONARY SYNDROME IN 21 ADULT CASES IN THE IX REGION, CHILE

Twentyone adults, with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome were attended in Temuco. Most of them acquired the disease near the Los Andes Mountains or the central area of the region, as farm or timber workers. The disease begun with fever and myalgias. One half had abdominal complains and one third had hacking cough. Then, after 1 to 7 days, respiratory insufficiency and hemodynamic instability suddenly appeared. All patients developed pulmonary edema, 10 refractory cardiogenic shock and 6 hypotension. In 71% external hemorrhages were evident. In the laboratory tests all had hemoconcentration and thrombocytopenia. Leukocytosis was seen in 95%. Hyponatremia, prolonged partial thromboplastine time, altered prothrombine time, abnormal values of hepatic enzymes, creatinephosphokinase, lactic deshidrogenase and creatininemia were frequent. The chest x-ray-films were always altered, varying from interstitial infiltrates to frank pulmonary edema, sometimes with pleural effusion. All of them received general cardiorespiratory support, antibiotics and 43% of them corticosteroids. Cardiogenic shock, pulmonary insufficiency and hemorrhages were the main causes of death.

Key words: Andes hantavirus, Hantavirus cardiopulmonary syndrome.

INTRODUCCION

Desde 1997 en la IX Región del país, han sido atendidos 21 adultos con síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH), confirmados serológicamente.

Inicialmente los pacientes procedían en su gran mayoría de la zona cordillerana y precordillera andinas; sin embargo, durante un rebrote a inicios del año 2000, cinco de ellos contrajeron la enfermedad en el área central de la IX Región.

¹ Hospital Regional de Temuco:
Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos

² Universidad de la Frontera:
Departamento de Medicina Interna

* Proyecto Diufro N° 99/110.

Este artículo contó con el apoyo del proyecto del National Institutes of Health número U19 AI45452-01 "Hantavirus: ecología y enfermedad en Chile".

Se ha reconocido hasta el momento la variedad de hantavirus Andes como el agente causal del SCPH en nuestro medio y se encuentra en estudio la identificación de otras variantes del virus. El principal vector del virus Andes es *Oligoryzomys longicaudatus* (ratón de cola larga), cuyo hábitat principal es la zona comprendida entre la cordillera y precordillera andina, pero se encuentra también ampliamente distribuido en la zona central de la IX Región del país.

Hasta el momento de este manuscrito la enfermedad por hantavirus afectó en nuestro medio a 21 adultos entre los 19 y 54 años de edad. El 95% adquirió la enfermedad en su lugar de trabajo, altamente infestado de ratones. La gran mayoría enfermó al realizar labores agrícolas o forestales. Dos mujeres se contagiaron aseando áreas de *camping* en parques nacionales andinos. Sólo 2 turistas enfermaron tras ocupar cabañas abandonadas.

Presentamos las características clínicas, tratamiento y evolución de los 21 adultos atendidos a la fecha en el Hospital Regional de Temuco.

METODO

Revisión retrospectiva de fichas clínicas, desde las que se extrajo información sobre: epidemiología, clínica, laboratorio, imagenología, tratamiento y evolución clínica.

Pacientes: Veintiún adultos, 18 varones y 3 mujeres entre los 19 y 54 años de edad con SCPH clínico, confirmado serológicamente mediante técnica de ELISA para anticuerpos clase IgM e IgG, utilizando antígenos del Virus Sin Nombre procedentes del CDC, Atlanta, E.U.A. La medición de anticuerpos fue realizada en el Laboratorio de Virología del ISP de Chile o Laboratorio de Virología de Valdivia, por personal experto en la técnica.

RESULTADOS

Cuadro clínico

El período de incubación fue difícil de precisar y osciló aproximadamente entre 5 a 25 días.

La fase prodrómica duró entre 1 y 7 días y se caracterizó por ser inespecífica. Los síntomas

más frecuentes fueron compromiso del estado general, fiebre y mialgias (100%), acompañados frecuentemente de molestias gastrointestinales (50%). Sólo un tercio presentó tos seca, y en ningún caso hubo rinitis. Tres pacientes cursaron con inyección conjuntival bilateral, dos con odinofagia y uno de ellos con un *rash* máculo-papular del tronco (Tabla 1).

Los síntomas prodrómicos súbitamente fueron seguidos de dificultad respiratoria, tos, e inestabilidad hemodinámica. Quince enfermos desarrollaron un edema pulmonar masivo con insuficiencia respiratoria severa. Seis pacientes cursaron con edema pulmonar de menor cuantía e hipoxemia leve o moderada (Tabla 2).

Diez pacientes evolucionaron con *shock* cardiogénico refractario y 6 cursaron con hipotensión (presión arterial sistólica < 100 mmHg). Cinco enfermos mantuvieron la estabilidad hemodinámica.

En 71 % se evidenciaron hemorragias externas, siendo las más frecuentes: hematuria, hematemesis, hemoptisis, epistaxis y sangramiento desde los sitios de punción. Un enfermo cursó con púrpura petequeal en tronco y extremidades, sin lesiones mucosas ni sangramiento externo (Tabla 3).

Dos enfermos desarrollaron insuficiencia renal aguda.

Tabla 1. Síntomas prodrómicos del SCPH. Temuco 1997-2000 (n: 21)

Síntoma	n	(%)
CEG*	21	100
Fiebre	21	100
Mialgias	21	100
Náuseas	10	48
Vómitos	10	48
Dolor abdominal	10	48
Cefalea	7	33
Tos no productiva	6	29
Dolor lumbar	6	29
Conjuntivitis	3	14
Mareos	2	10
Poliartralgias	2	10
Odinofagia	2	10
Diarrea	1	5
Rash máculo-papular	1	5

* Compromiso del estado general

Tabla 2. Síntomas y signos durante la fase cardiopulmonar del SCPH. 1997-2000 (n: 21)

Signos/síntomas	n	(%)
Taquicardia	21	100
Polipnea	21	100
Tos	21	100
Fiebre	20	95
Hipotensión	16	76
Sangramiento	15	71
Broncorrea serosa	6	29

Un hecho frecuente de observar durante la fase cardiopulmonar, especialmente en los pacientes graves con edema pulmonar masivo, fue la aparición de broncorrea serosa abundante.

Laboratorio

Se obtuvo exámenes de laboratorio en 19 de los 21 pacientes, dado que 2 de ellos ingresaron en paro cardiorrespiratorio refractario. Todos evolucionaron con hemoconcentración (elevación del hematocrito en rangos entre 48 y 70%) y trombocitopenia (12.000 a 84.000/mm³). En 95% hubo leucocitosis (12.000 a 45.000/mm³).

Hiponatremia (114 a 129 meq/l) ocurrió en el 81% de los casos durante la fase cardiovascular de la enfermedad.

En la gran mayoría hubo alteración importante de las pruebas de coagulación (TTPK 42'' a incoagulable y protrombinemia 70 a 30%).

Tabla 3. Trastornos hemorrágicos en el SCPH. Temuco 1997-2000 (n: 21)

Tipo de sangramiento	n	(%)
Hematuria	8	38
Hematemesis	3	14
Hemoptisis	3	14
Epistaxis	3	14
Desde sitios de punción	3	14
Gingivorragia	1	5
Hemotórax	1	5
Hemorragia pulmonar	1	5
Púrpura	1	5
Total con sangramiento	15*	71%

* Algunos enfermos sangraron de uno o más sitios a la vez.

El alza de la creatininemia (1,2 a 3,3 mg/dl.) ocurrió en 54% de los enfermos.

Entre otras alteraciones de laboratorio frecuentes de observar en estos pacientes durante la fase cardiopulmonar figuran la elevación de lactato deshidrogenasa (424 a 2300 UI/l), transaminasas hepáticas (ASAT 25 a 618 UI, ALAT 25 a 405 UI/l) y creatinfosfoquinasa (90 a 3209 UI/l).

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax (Rx Tx) al inicio de la fase cardiopulmonar mostró en todos, infiltrados intersticiales con líneas de Kerley B evidentes (Figura 1), los que progresaron rápidamente hacia un patrón de edema pulmonar agudo (EPA), con o sin broncograma aéreo (Figuras 2 y 3). Dos pacientes desarrollaron derrame pleural asociado.

Tratamiento

Todos los enfermos recibieron oxígeno-terapia y 71% requirió ventilación mecánica. Ninguno fue sometido a circulación extracorpórea (no disponible en nuestra institución). La hipotensión fue manejada con el mínimo aporte de volumen necesario, prefiriendo el uso de soluciones coloidales o plasma en vez de soluciones electrolíticas. Doce enfermos recibieron fármacos vasoactivos, siendo los más utilizados (y frecuentemente asociados): dobutamina,

Figura 1. Infiltrados intersticiales iniciales en el SCPH

Figura 2. SCPH en fase de edema pulmonar.

Figura 3. Edema pulmonar masivo en el SCPH.

dopamina, adrenalina, fenilefrina y norepinefrina. A todos se administró antibióticos de amplio espectro: ceftriaxona + metronidazol, macrólidos y/o cloxacilina. Nueve pacientes recibieron metilprednisolona: 1 gr en 24 horas el primer día, 500 mg al segundo y tercer día, 250 mg al cuarto y quinto día.

Los enfermos que sangraron en forma importante recibieron transfusiones de glóbulos rojos, plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitado.

Evolución clínica

De los 21 pacientes, 10 fallecieron y 11 sobrevivieron (letalidad 47,6%). Los casos fatales manifestaron una o más de las siguientes complicaciones: *shock* refractario a fármacos, insuficiencia respiratoria severa, hemorragias externas masivas, broncorrea abundante y mayores alteraciones de laboratorio. Todos ellos fallecieron durante las primeras 24 horas del ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Los pacientes que sobrevivieron cursaron con menos compromiso hemodinámico, sin *shock* refractario, con insuficiencia respiratoria aguda que respondió a la oxigenoterapia y/o ventilación mecánica. De los sobrevivientes, 44% tuvieron hemorragias externas, pero en ninguno de ellos éstas fueron masivas.

En los pacientes que evolucionaron favorablemente se observó estabilización hemodiná-

Figura 4. Recuperación radiológica precoz en el SCPH.

mica y de la falla respiratoria durante las primeras 48 horas de tratamiento, seguida de rápida mejoría del edema pulmonar y parámetros de laboratorio. La Rx Tx se normalizó en la gran mayoría al cabo de 3 a 4 días (Figura 4).

DISCUSION

La fase prodrómica de la enfermedad por hantavirus es inespecífica.¹⁻³ Por este motivo en muchos casos el diagnóstico inicial en nuestro medio fue erróneo, sospechándose en este estadio de la enfermedad: virosis respiratorias, influenza, trastorno gastrointestinal, fiebre tifoidea, pielonefritis, amigdalitis aguda, entre otros diagnósticos. Durante la fase prodrómica, 3 pa-

cientes cursaron con inyección conjuntival bilateral y 2 con odinofagia, hecho no descrito previamente y que tiende a ser interpretada como elemento diagnóstico de otras enfermedades virales más conocidas. En ningún caso hubo rinitis, lo que pudiera ser de ayuda en el diagnóstico diferencial con virosis respiratorias comunes. Sólo en un tercio, la tos fue un síntoma precoz. El *rash* máculo-papular observado en un caso, fue interpretado como posible reacción a medicamentos pues el paciente había recibido amoxicilina y paracetamol previamente.

Durante la fase prodrómica de la enfermedad debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con fiebre, mialgias intensas y con antecedentes de haber estado en lugares infestados de ratones. La presencia de hemoconcentración con trombocitopenia en el hemograma, debiera hacer sospechar de inmediato el diagnóstico de SCPH.⁴ Si se encuentran inmunoblastos en la sangre periférica, este hallazgo sugiere con fuerza el diagnóstico correcto y predice el desarrollo del edema pulmonar.⁴ Los hemogramas leídos por equipos automáticos identifican a los inmunoblastos habitualmente como linfocitos atípicos, por lo que ante la sospecha clínica de SCPH debiera solicitarse el concurso de tecnólogos médicos experimentados para la lectura del mismo. El diagnóstico debe ser confirmado con la presencia de anticuerpos anti hantavirus clase IgM en sangre.⁵ Durante la fase prodrómica, sin embargo, algunos casos no muestran anticuerpos positivos inicialmente (H. Galeno, comunicación personal). Uno de nuestros pacientes seroconvirtió recién al cuarto día de la fase cardiopulmonar.

Artículo relacionado de H. Galeno et al
en pág. 216

La fase cardiopulmonar de la patología simula una neumonía grave adquirida en la comunidad, septicemia o endocarditis bacteriana.

La primera manifestación de la fase cardiopulmonar que debiera sugerir el diagnóstico de SCPH es la súbita aparición de disnea y la existencia de infiltrados intersticiales con líneas de Kerley B, infiltrados alveolares difusos con o sin derrame pleural asociado, en la Rx

Tx.^{4,6,7} En esta etapa de la patología el curso es impredecible y en una proporción sustancial rápidamente evoluciona hacia EPA severo, *shock* y muerte en horas, por lo que no debe postergarse su derivación a UCIs.⁸

En la fase cardiopulmonar todos cursaron con EPA de distinta magnitud. Aquellos que se mantuvieron hemodinámicamente estables evolucionaron hacia una resolución favorable. Sólo un paciente falleció en falla respiratoria severa, sin *shock* cardiogénico asociado. Los enfermos que cursaron con falla miocárdica refractaria a fármacos vasoactivos fallecieron todos. No contamos con oxigenador de membrana extracorpóreo -ECMO- ni balón de contra-pulsación en nuestra UCI, medidas terapéuticas que han demostrado ser de utilidad en ciertos casos.⁹

La gran mayoría de nuestros enfermos graves cursó además con trastornos de la coagulación y sangramiento externo masivo, hecho no descrito previamente.¹⁻⁴

Dos pacientes desarrollaron insuficiencia renal aguda y un enfermo requirió de hemodiálisis transitoria. Si bien la insuficiencia renal no ha sido descrita como un hecho propio de la infección por hantavirus causantes del SCPH, los pacientes que evolucionan con hipotensión y *shock* pueden desarrollar una necrosis tubular aguda. (H. Levy comunicación personal).

Nuestra experiencia concuerda con la experiencia norteamericana. Existen varias formas clínicas de presentación del SCPH y no todos desarrollan *shock*, ni edema pulmonar masivo:^{4,10}

- El cuadro leve, en el cual no se desarrolla EPA ni inestabilidad hemodinámica, probablemente no reconocido como SCPH en nuestro medio y que explica la prevalencia de anticuerpos anti hantavirus en población general sin antecedentes de haber desarrollado la enfermedad clínica.¹¹
- Aquellos pacientes que cursan con EPA sin *shock*. Tienen mejor pronóstico si son manejados adecuadamente con restricción de volumen, oxigenoterapia y monitoreo continuo.
- La enfermedad grave que cursa con EPA y *shock* cardiogénico refractario a fármacos vasoactivos. Es de alta mortalidad aún en centros que cuentan con monitoreo hemo-

dinámico avanzado, ECMO o balón de contrapulsación.⁹

- Nuestro grupo de pacientes que evolucionaron con hemorragias y trastornos importantes de las pruebas de coagulación, plantean un nuevo desafío terapéutico. En estos casos se dificulta enormemente la instalación de vías centrales y catéteres de Swan-Ganz para monitoreo hemodinámico y están contraindicados los recursos de ECMO o balón de contrapulsación.

En el tratamiento no se usó ribavirina, dado que no se cuenta con el medicamento para administración intravenosa en nuestro país. Utilizamos empíricamente corticosteroides dada la alta mortalidad y considerando que en la etiopatogenia del SCPH juegan un rol los mecanismos inmunológicos.¹² Nuestra pequeña casuística no nos permite obtener conclusiones acerca de su utilidad.

Se requieren estudios controlados prospectivos para evaluar el efecto tanto de ribavirina como de los corticosteroides en el SCPH.

A modo de conclusión podemos decir que el SCPH en nuestra región es fundamentalmente una enfermedad laboral, cuyas manifestaciones iniciales son inespecíficas. La fase cardiopulmonar de la patología se presenta muy bruscamente y un porcentaje elevado de pacientes cursa con *shock* o edema pulmonar severos, con letalidad de 47,6% en nuestra casuística. Se debe mantener un alto índice de sospecha y derivar prontamente los pacientes con diagnóstico probable a centros que cuenten con UCI equipadas. El manejo es de soporte cardiorrespiratorio, siendo imperioso el monitoreo continuo de los parámetros hemodinámicos, respiratorios y de laboratorio.

RESUMEN

Veintiún adultos, con síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) fueron atendidos en Temuco. El 95% adquirió la enfermedad en su lugar de trabajo altamente infestado de ratones, en la zona cordillerana andina o central. Las manifestaciones iniciales fueron fiebre y mialgias. La mitad tuvo molestias abdominales y un tercio, tos. Posteriormente (1 a 7 días),

apareció súbitamente insuficiencia respiratoria y/o inestabilidad hemodinámica. Todos desarrollaron edema pulmonar, 10 *shock* cardiogénico refractario y 6 hipotensión. Hemorragias ocurrieron en 71%. Todos tuvieron hemoconcentración y trombocitopenia y más del 95%, leucocitosis. La gran mayoría cursó con hiponatremia, alteración de pruebas de coagulación, creatinfosfoquinasa, deshidrogenasa láctica y creatininemia. La radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales alveolares o mixtos, con o sin derrame pleural asociado. Todos recibieron soporte cardiorrespiratorio y antibióticos. El 43% fue tratado con corticosteroides. El *shock* cardiogénico, el edema pulmonar y las hemorragias fueron las principales causas de muerte.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DUCHIN J S, KOSTER F T, PETERS C J et al.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. N Engl J Med 1994; 330: 949 -55.
- 2.- KAHN A S, KSIAZEK T G, PETERS C J. Hantavirus pulmonary syndrome. Lancet 1996; 347: 739 - 41.
- 3.- KAHN A S, KHABBAZ R F, ARMSTRONG L R et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: The first 100 US cases. J Infect Dis 1996; 173: 1297- 303.
- 4.- PFLIEGER A K, KHAN A S. Hantaviruses: Four years after Four Corners. Hosp Practice 1997; June15: 93 - 108.
- 5.- PADULA P J, ROSSI C M, DELLA VALLE M O, et al.: Development and evaluation of a solid - phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. J Med Microbiol 2000; 49 (2): 149-55.
- 6.- KETAY L H, WILLIAMSON M R, TELEPAK R J et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: Radiographic findings in 16 patients. Radiology 1994; 191: 665 - 8.
- 7.- BUSTAMANTE E A, LEVY H, SIMPSON S Q. Pleural fluid characteristics in Hantavirus Pulmonary Syndrome. Chest 1997; 112 (4): 1133- 6.
- 8.- HALLIN G, SIMPSON S Q, CROWELL R E et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. Crit Care Med 1996; 24 (2): 252-8.
- 9.- CROWLEY M R, KATZ R W, KESSLER R et al. Successful treatment of adults with severe hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med 1988; 26: 409-14.
- 10.- ZAVASKY D M, HJELLE B, PETERSON M C, DENTON R W, REIMER L. Acute infection with Sin Nombre hantavirus without pulmonary edema.

- Clin Infect Dis 1999; 29 (3): 664- 6.
- 11.- CHAPARRO J, VEGA J, TERRY W, et al. Assessment of person to person transmission of Hantavirus Pulmonary Syndrome in a Chilean hospital setting. J Hosp Infect 1998; 40 (4): 281 -5.
- 12.- TERAJIMA M, HENDERSHOT III J D, KARIWA H et al. High levels of viremia in patients with the Hantavirus Pulmonary Syndrome. J Infect Dis 1999; 180: 2030 -4.

Correspondencia a:
Constanza Castillo Höfer
FAX: 56 (45) 230461
E-mail eureka@telsur.cl