ENFERMEDAD POR HANTAVIRUS

1- Descripción de la Patología

Definición

Las enfermedades por hantavirus son zoonosis de amplia distribución mundial, producidas por distintos serotipos virales que poseen reservorios específicos en varias especies de roedores.
Su espectro clínico varía entre *fiebres indiferenciadas*, la denominada *fiebre hemorrágica con síndrome renal*, la *nefropatía de carácter epidémico* y el *síndrome pulmonar*.

Etiología

Los virus Hanta pertenecen al género Hantavirus, familia Bunyaviridae, poseen un genoma de ARN con tres segmentos que codifican la proteína de la nucleocápside, que es el antígeno de elección para las pruebas serológicas, dos glicoproteínas y la transcriptasa viral. A diferencia de otros bunyavirus no son transmitidos por vectores.
Dentro de los hantavirus existen dos grandes modelos con características epidemiológicas y clínicas definidas. Uno corresponde a los virus que afectan a Euroasia, y que clínicamente se presenta con ***"fiebre hemorrágica con síndrome renal" (FHSR)***, también conocida como enfermedad del viejo mundo. El otro modelo, enfermedad del nuevo mundo, corresponde al del continente Americano, presentándose como el ***"síndrome pulmonar por hantavirus" (SPH)***.
Cada uno de los virus tiene una especie diferente de roedor como reservorio principal y su efecto clinicopatológico en el hombre también es distinto.

Serotipos de Hantavirus reconocidos en Eurasia

Serotipo	Enfermedad asociada	Reservorio	Distribución
Hantaan	FHSR	Apodemus agrarius (ratón de campo)	China Rusia Corea
Seoul	FHSR	Rattus norvegicus (rata noruega)	Mundial
Dobrava	FHSR	Apodemus flavicolis (ratón de cuello amarillo)	Balcanes Europa central y nordoriental
Thai	FHSR		Urbana (Índico)
Puumala	Nefropatía epidémica	Clethrionomys glareolus (topillos rojos)	Europa Rusia Escandinavia

Serotipos de Hantavirus reconocidos en Eurasia			
Serotipo	**Enfermedad asociada**	**Reservorio**	**Distribución**
Lechiguanas	SPH	Oligoryzomis flavescens	Argentina
Bermejo	SPH	Oligoryzomis chacoensis	Bolivia Argentina
Orán	SPH	Oligoryzomis longicaudatus (rata rabilarga pigmea del arroz)	Argentina
Andes	SPH	Oligoryzomis longicaudatus (rata rabilarga pigmea del arroz)	Argentina Uruguay
Maciel	SPH	B. obscurus	Argentina
Pergamino	SPH	A. azarae	Argentina
HU39694	SPH	Desconocido	Argentina
Sin Nombre (SN)	SPH	Peromyscus maniculatus (ratón ciervo)	Estados Unidos Canadá
New York (NY)	SPH	Peromyscus leucopus (ratón de pata blanca)	Estados Unidos
Black Creek (BCC)	SPH	Sigmodon hispidus (rata del algodón)	Estados Unidos
Bayou (BAY)	SPH	Oryzomys palustris (rata del arroz)	Estados Unidos
Araraquara	SPH	Desconocido	Brasil
Choclo	SPH	Oligoryzomiz fulvescens	Panamá
Laguna Negra	SPH	Calomys laucha (ratón vespertino)	Bolivia Paraguay
Aún sin denominar	SPH	Calomys laucha (ratón vespertino)	Paraguay

Epidemiología

La Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal y la Nefropatía Epidémica son importantes problemas de salud en Eurasia mientras que el Síndrome Pulmonar por Hantavirus es relevante en el continente americano. El primer caso notificado de SPH en Argentina fue de la región de Orán, Salta.

La enfermedad predomina en adultos jóvenes de sexo masculino, debido a las actividades de mayor riesgo de este grupo (tareas rurales diversas).
La forma habitual de contagio es a través de aerosoles que contienen virus eliminados por los reservorios a través de sus secreciones y excretas. Otra vía de infección probable es la contaminación directa de heridas o excoriaciones de la piel, o de mucosas y conjuntivitis. En

Argentina es el único lugar del mundo donde se demostró la transmisión interhumana, y fue en un único episodio. La mordedura del roedor también puede dar lugar a infección.

En los reservorios la infección persistente es asintomática, las partículas virales se excretan por orina, heces, lágrimas y otras secreciones. La transmisión entre ellos es de tipo horizontal. Además de un reservorio principal para cada serotipo de hantavirus, existen otros de importancia secundaria.

Los roedores reservorios de los serotipos de hantavirus relacionados con el SPH pertenecen a la subfamilia de los sigmodontinos, de hábitat rural y periurbano.
En Argentina se identificaron como reservorios especies de Oligorizomys, Akodon, Bolomys, Arbrotrix, Holochilus y Calomys.

Las partículas virales eliminadas en los materiales biológicos de los roedores pueden inactivarse por distintos mecanismos fisicoquímicos. Por otro lado, la carga viral efectiva se diluye cuando está expuesta a corrientes aéreas. La cubierta lipídica del virus lo hace susceptible a la acción de la mayoría de los métodos habituales de descontaminación.

La enfermedad se manifiesta en diferentes ambientes ecológicos, tales como campos agrícolas, bosques, casas y jardines. El hombre contrae la infección al penetrar en el hábitat de los roedores o, cuando los roedores invaden las viviendas, jardines y depósitos de alimentos del hombre.
Algunas epidemias han tenido lugar en otoño e invierno, cuando los roedores invaden viviendas y jardines.

Patogenia

El ***período de incubación*** de la enfermedad es de algunos días a 2 meses, promedio 2 semanas.
Continúa a la incubación un período de viremia de pocos días de duración, que coincide con el inicio de los síntomas clínicos.
Probablemente, a partir del ingreso del virus en el organismo, se produciría una replicación viral en los linfáticos del tracto respiratorio superior y a partir de ésta la diseminación linfohemática.

Los ***pulmones son los órganos blancos*** de la diseminación viral pero a pesar de esto no se detectan lesiones histopatológicas importantes. Sin embargo es allí donde se produce un importante escape capilar, de líquido plasmático, que lleva a la insuficiencia respiratoria y al shock hipovolémico. La presencia de linfocitos T (CD4 y CD8) y de monocitos con características de inmunoblastos, en ausencia de daño histológico o signos inflamatorios, indicaría la patogenia inmune.
La gravedad de las manifestaciones respiratorias depende del grado de escape capilar de líquidos y esto, de la carga viral pulmonar y de la actividad inmunitaria, pero con una limitación temporal marcada. La evolución es rápida, en horas el paciente pasa a la insuficiencia respiratoria y falla hemodinámica. Una vez que cesan los mecanismos del síndrome de escape, si el paciente superó la fase de edema pulmonar y no hay una falla de bomba irreversible, el restablecimiento también es rápido. La absorción de los líquidos respiratorios por la propia circulación pulmonar, al ceder el escape capilar, se produce en un tiempo breve.

No se ha detectado actividad de complejos inmunes. Los anticuerpos IgM, IgG e IgE aparecen en los primeros días de enfermedad. Si bien la inmunoglobulina que persiste es la IgG, en algunos casos puede esperarse la detección de IgM después de cuatro o cinco meses considerados como promedio.

El volumen de líquido extravasado a los pulmones (alvéolos e intersticio) incluido el derrame pleural, puede ser de varios litros, lo que explica la hipovolemia y el aumento del hematocrito

(hemoconcentración). El líquido es similar al plasma, con alto contenido proteico, en consecuencia habrá hipoproteinemia.
En las formas evolutivas menos graves el edema alveolar puede ser escaso, lo que en la radiografía se correspondería con imágenes intersticiales sin ocupación del espacio alveolar y en clínica, con la disociación clinicorradiológica. Aun en aquellos casos con edema intersticial solo, el intercambio de gases está gravemente afectado (hipoxia).

No se halla líquido extravasado en el pericardio, peritoneo o retroperitoneo.

Las lesiones renales no tienen importancia clínica y se deben a dos mecanismos: la agresión directa del virus y los efectos propios de la disminución del flujo plasmático renal, causada por el estado hipovolémico.
A nivel hepático, se observa un grado mínimo de colestasis y necrosis hepatocelular.

Clínica

1- Nefropatía Epidémica

Es una variante clinicoepidemiológica, producida por el serotipo Puumala, cuya distribución abarca la escandinava. A diferencia de la fiebre hemorrágica con síndrome renal, no se producen manifestaciones hemorrágicas. Luego de una fase prodrómica, similar a la de los otros serotipos, se insala una nefropatía con localización directa del virus en el riñón. Aparece una insuficiencia renal oligúrica con proteinuria no selectiva, signos de colestasis intrahepática, trombocitopenia y leucocitosis neutrofílica. La enfermedad se resuelve luego de un período prolongado de poliuria hipostenúrica y algunos pacientes quedan con daño renal permanente.

2- Fiebre Hemorrágica Renal

Fase	Características Clínicas	Terapéutica
Febril Duración: 1 a 5 días (vasculitis)	Hipertermia Inyección conjuntival Exantema y enantema petequial Mailgias, cefaleas	Sintomática Ribavirina
Hipotensiva Hemorragias y formación de tercer espacio (hipovolemia)	Leucocitosis Plaquetopenia Hipotensión Taquicardia Hemoconcentración Alteraciones sensoriales Hemorragias	Expansores plasmáticos Dopamina, noradrenalina Heparina en CID (raro)
Oligúrica (prerrenal y renal)	Insuficiencia renal Hipertensión Síndrome pulmonar y neurológico	Restricción acuosa Tratamiento de la IRA Diálisis peritoneal o hemodiálisis
Poliúrica	Orina hipostenúrica	Balance adecuado
Convalecencia	Secuelas renales y otras	

3- Síndrome Pulmonar por Hantavirus

Entre las enfermedades reconocidas por los serotipos americanos de hantavirus se incluyen: infección asintomática, fiebre indiferenciada, fiebre con manifestaciones hemorrágicas, neumonía sin falla hemodinámica y el denominado SPH.

Las infecciones sin enfermedad asociada o las formas febriles indiferenciadas no son frecuentes.

El curso clínico del SPH muestra un desarrollo bifásico.

Primer fase - Prodrómica: dura de 3 a 8 días. Se presenta con hipertermia y mialgias generalizadas. El cuadro tiene un comienzo agudo, con temperatura superior a 38,5°C y escalofríos. La cefalea no es intensa y no hay fotofobia. Algunos pacientes presentan congestión conjuntival. La astenia es marcada. Son comunes las manifestaciones digestivas (dolor abdominal, náuseas y vómitos). No hay signos de afectación de la vía aérea.

Segunda fase – cardiopulmonar o hipovolémica: se presentan la insuficiencia respiratoria y falla hemodinámica. Se instala en 3 a 8 días, con una rápida progresión clínica que puede medirse en horas. La disnea es progresiva, con taquipnea, taquicardia e hipotensión, tos escasa y signos de hipoxia. Estos síntomas están presentes antes de que la auscultación pulmonar indique la afección respiratoria (disociación clinicorradiológica). A la radiografía se observa un compromiso alvéolo intersticial, con infiltrados bilaterales que tienden a ser basales y parahiliares. El derrame pleural es constante.
En la mayoría de los casos el SPH reúne los criterios clínicos del síndrome de distrés respiratorio del adulto: lesión primaria de ambos pulmones que se establece en forma aguda, infiltrados difusos y bilaterales, y alteración grave del intercambio gaseoso y la mecánica pulmonar.

Las **complicaciones**, que sobrevienen en horas, son disfunción miocárdica e hipotensión refractaria al tratamiento, aun cuando se haya mejorado la hipoxia con asistencia respiratoria. La aparición de arritmias indica mal pronóstico. Los valores de la resistencia periférica son normales o altos, a diferencia del distrés que aparece en el curso de la sepsis.

Laboratorio:
- leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda
- linfocitos atípicos
- trombocitopenia
- hematocrito elevado por hemoconcentración
- velocidad de eritrosedimentación acelerada
- TGP aumentada entre dos y tres veces valores normales
- LDH aumentada
- Urea amentada
- Creatinita aumentada

La acidosis metabólica con lactacidemia aparece en los casos refractarios a la terapia de sostén.
Si la hipoxia y la administración de líquidos se manejan en forma adecuada, tras el cese de escape capilar el paciente se recupera en pocos días.

Hata un 50% de los pacientes fallece por el shock hipovolémico refractario a las medidas terapéuticas.

Si no se producen complicaciones propias de los enfermos internados en UTI, se produce una mejoría rápida de las funciones respiratoria y cardiovascular.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a través de la clínica, epidemiología y laboratorio.
Las pruebas de laboratorio son: IF para la serología y Neutralización, Elisa y para aislamiento viral la PCR.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de sostén cardiorrespiratorio.
Durante la primera fase es necesario el reposo estricto. Para la fiebre se debe administrar paracetamol. Reposición de líquido normal.
En la fase cardiopulmonar se debe corregir la hipoxemia con la administración de oxígeno (ARM, por lo general), reducir los ingresos de líquidos a valores mínimos, y mejorar el estado hemodinámico con inotrópicos (dopamina, dobutamina). Recién al cesar la pérdida capilar se inicia la reposición con expansores plasmáticos.

2- Definición de Caso de SPH

Caso sospechoso

Paciente con antecedente de ***síndrome febril inespecífico***: **fiebre** mayor de 38 ° C, acompañada de alguno de los siguientes:

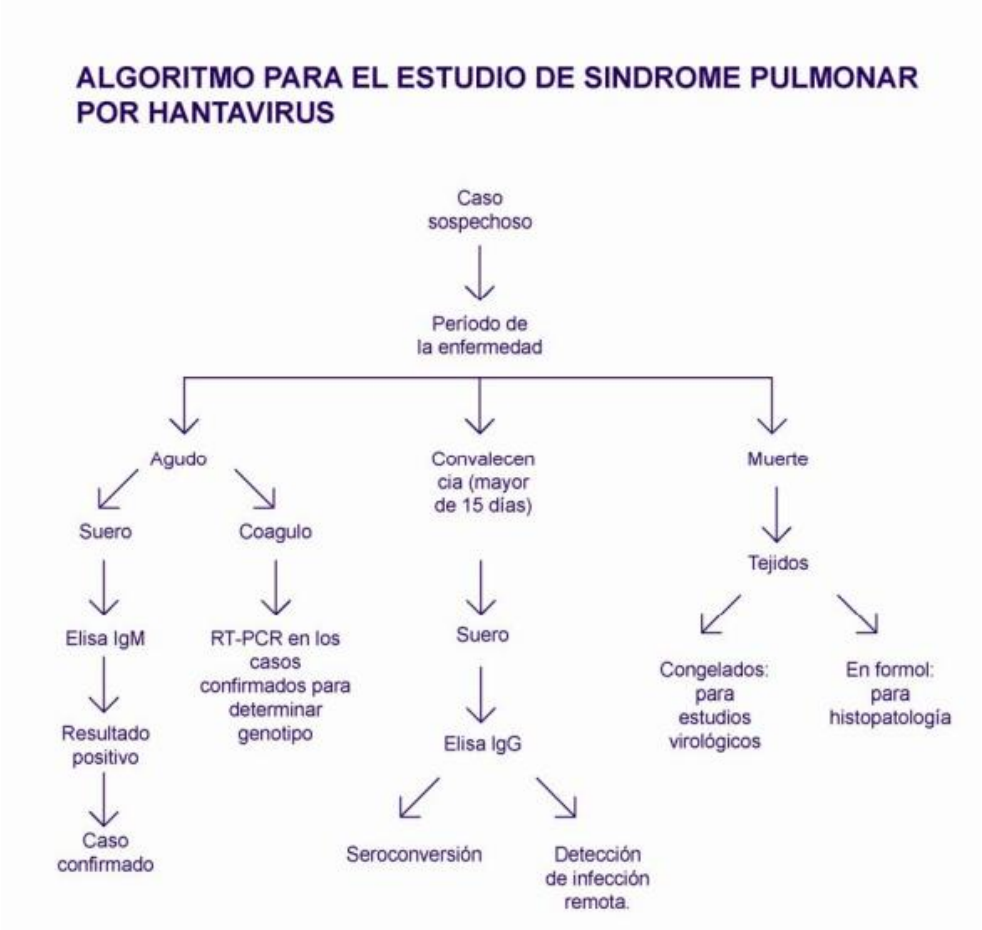
- mialgias,
- escalofríos,
- astenia,
- cefalea o
- dolor abdominal.

Caso Probable

Caso sospechoso al que se le adiciona: laboratorio general con ***hematocrito elevado***, ***plaquetopenia***, ***leucocitosis*** con desviación a la izquierda, ***linfocitos atípicos*** y ***elevación de LDH*** y ***transaminasas***, seguido de ***distrés respiratorio*** de etiología no determinada o infiltrados pulmonares bilaterales.

Caso confirmado

Caso sospechoso - probable con confirmación por laboratorio por alguno de los siguientes criterios:
1) serología por **ELISA** (IgM o seroconversión por IgG);
2) **RT- PCR** en coágulo y/o órganos;
3) **Inmunohistoquímica** en órganos de autopsia.



3- Notificación

La notificación es **inmediata**, **ante la sospecha**. Debe realizarse a la Dirección de Epidemiología por vía telefónica y a través de la ficha de denuncia epidemiológica correctamente llenada(calle 25 de mayo 139, tel/fax: 0343-4209652/ 4840187).

4- Toma de muestra

Se tomará una **muestra de sangre** (5-10 ml); la muestra debe tomarse lo más temprano posible dentro de la primera semana de iniciado el período agudo. Deberán usarse tubos de plástico, preferentemente con tapa a rosca, sin agregado de anticoagulantes ni geles aceleradores. **No usar tubos de vidrio ni tapones de algodón**.

Para ***casos fatales*** se realizará necropsia solo en caso de no disponer de coágulo sanguíneo anterior al óbito: tomar muestras de tejido fresco (**hígado, pulmón y/o riñón**) y guardarlas en frascos limpios y estériles, de plástico, preferentemente con tapa a rosca, y **sin ningún agregado.**

La/s muestra/s deberán transportarse de inmediato a este laboratorio, de lo contrario se deberá separar el **suero** del **coágulo** y se congelarán ambas muestras y/o las muestras de tejido a -**70º C o a -20ºC.** Durante el transporte al laboratorio las muestras no deberán sufrir descongelamiento. Todas las muestras se remitirán con refrigerantes.
Acompañar las muestras con la ficha clínico-epidemiológica correspondiente y la orden médica de solicitud del diagnóstico (incluirlas en un sobre pegado en la superficie externa de la caja).

En caso de ser positivo se tomará una **nueva muestra de sangre**. Durante la convalecencia de la enfermedad (20 días) tomar nueva muestra.

Rotular todos los tubos detallando:

Apellido y Nombre

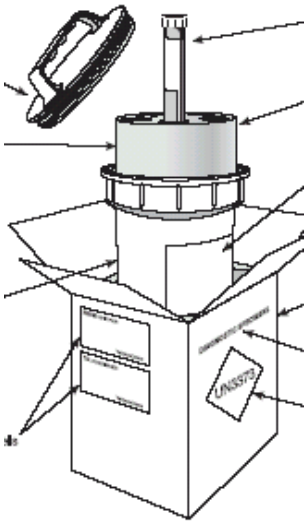
Fecha de toma de muestra

La muestra debe estar acompañada por:

- ficha epidemiológica completa o de resumen de historia clínica
- orden médica
- numero de fax al cual informar el resultado.

CONDICIONES DE ENVÍO:

El Laboratorio de Hantavirus, Instituto Malbrán, recomienda **Contenedores de Bioseguridad** para el envío de muestras de pacientes con sospecha de SPH.



- Los tubos con las muestras, provistos por cada hospital (**contenedores primarios**), deberán colocarse en el recipiente mas interno (**contenedor secundario**), y este a su vez en el recipiente mas externo (**contenedor terciario**).
- El Contenedor de Bioseguridad consta de dos recipientes herméticos: **contenedores secundario y terciario**.
- El contenedor externo debe tener pegada la etiqueta de advertencia de material biológico.
- El Contenedor de Bioseguridad entero irá dentro de una caja de "telgopor" con refrigerantes en cantidad suficiente según la duración del viaje, perfectamente cerrada y con la etiqueta.

De no contar con un recipiente de bioseguridad se deberá usar otro tipo de frascos con tapa a rosca, **nunca de vidrio**.

Se recomienda respetar estrictamente estas condiciones de bioseguridad necesarias para el transporte de muestras peligrosas. De otra forma se estaría poniendo en riesgo al personal encargado de su transporte y al de recepción de las mismas en destino.

Acompañar las muestras con ficha epidemiológica correspondiente y remitirlas al Laboratorio de Epidemiología Provincia, calle Santa Fe 250, tel/fax: 0343-4208803.

5- Medidas de Prevención y Control

Medidas preventivas

- Educación a la comunidad en cuanto a la enfermedad y para evitar la exposición a roedores y su presencia en los hogares, incluyendo las medidas apropiadas de control.

El control de roedores no es practicable en el medio silvestre, sin embargo debe aplicarse en pueblos y ciudades según las normativas municipales correspondientes.

Para disminuir el riesgo de contacto con orina y/o heces de roedores en la comunidad son:

- Excluir y evitar el acceso de roedores a casas y otros edificios (tapar orificios).
- En cuanto al **control de roedores** se recomienda:
- Uso de cebos con rodenticidas destinado al peridomicilo ya que éstos funcionan atrayendo al roedor y éste orina y defeca en el sitio dejando patógenos, por lo que si se colocara dentro del domicilio aumentaría la posibilidad de contacto de las secreciones con el hombre.
- Intradomicilio se recomienda el uso de tramperas, sobre todo en las esquinas de las habitaciones ya que es el sitio de mayor circulación del roedor. **No usar rodenticidas dentro del domicilio.**
- Guardar los alimentos tanto para humanos como para animales en un sitio seguro para que no estén al alcance de roedores o los atraiga, en recipientes herméticos.
- No barrer ni aspirar los lugares contaminados por roedores. Antes de limpiar un lugar cerrado por mucho tiempo y/o con presencia de excrementos de roedores, se recomienda ingresar a la vivienda con las vías aéreas cubiertas (barbijo o pañuelo), abrir las ventas y puertas y dejar ventilar durante 30 minutos. Luego ingresar con la vía aérea protegida y realizar una desinfección con agua con lavandina (1 parte de lavandina y 9 partes de agua).
- Desmalezar y limpiar los peridomicilios.
- No manipular sin guantes o protección los roedores muertos, estos deberán ser rociados con agua con lavandina o pulverizados con cal, envueltos en doble bolsa plástica y luego enterrados. Sino también podrán ser pulverizados con agua con lavandina y luego quemados.

Control del paciente

- No existe tratamiento específico.
- Tratamiento de sostén del caso, que deberá ser asistido en establecimientos hospitalarios, de preferencia con unidades de terapia intensiva que cuenten con asistencia respiratoria.
- Notificación a la autoridad local de salud y a las autoridades municipales del área de Control de plagas o Medio ambiente, o Dirección de Zoonosis correspondiente.

Control de contactos o expuestos al mismo riesgo

- Observación clínica de los convivientes del caso y expuestos al mismo riesgo.

FLUJOGRAMA DE MANEJO DE CASOS SOSPECHOSOS DE HANTAVIRUS

Hantavirus: Caso sospechoso

- Paciente de cualquier edad y sexo que presente fiebre mayor de 38° C sin foco acompañado de alguno de los siguientes: mialgias, escalofríos, astenia, cefalea o dolor abdominal.
- Paciente que presente Neumonía Aguda de la Comunidad precedida por pródromos, trombocitopenia y/o inmunocitos.

EVALUAR EL RIESGO EPIDEMIOLÓGICO

- Antecedentes de riesgo: residencia o excursiones a áreas rurales.
- Contacto con roedores silvestres su orina o deposiciones.
- Haber realizado tareas de desmalezamiento, limpieza de casas deshabitadas o bodegas.

La ausencia de riesgo no debe descartar la sospecha diagnóstica

BAJO RIESGO

24 hs de observación. Investigar otras causas

RESULTADOS NEGATIVOS

- 24 hs de observación
- Repetir evaluación

ALTO RIESGO

Solicitar hemograma, Rx tórax

- Saturación de O2 < 90%
- Hematocrito elevado
- Trombocitopenia
- Leucocitosis con desviación a la izquierda, linfocitos atípicos
- Infiltrados pulmonares

- Tomar muestra para diagnóstico en forma precoz, incluyendo suero y coágulo
- Notificar en forma inmediata
- Realizar la investigación epidemiológica.
- Aplicar las medidas de control e intervención ambiental en el lugar probable de exposición (familiar, laboral o recreacional)

Hospitalizar en establecimiento con acceso a Unidad de Cuidados intensivos.