

NUEVA EVIDENCIA EPIDEMIOLOGICA Y MOLECULAR A FAVOR DE LA TRANSMISION INTERHUMANA PARA EL LINAJE SOUT DEL HANTAVIRUS ANDES

DIEGO M. PINNA¹, VALERIA P. MARTINEZ², CARLA M. BELLOMO², CLAUDIA LÓPEZ³, PAULA PADULA²

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata; ²Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, A.N.L.I.S., Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires; ³Area Epidemiología, Subsecretaría de Salud de la Provincia del Neuquén

Resumen A partir de un brote de síndrome pulmonar por hantavirus ocurrido en 1996 en el sur de Argentina un nuevo mecanismo de infección quedó demostrado para el virus Andes (AND): la transmisión viral de persona a persona. La sospecha de ocurrencia de este mecanismo de transmisión ha sido restringida a la zona endémica del linaje AND Sout. Describimos el caso de un paciente (caso A) residente en Buenos Aires, que desarrolló una infección por hantavirus sin haber tenido ningún otro riesgo epidemiológico más que el contacto con un caso previo (caso I) en un viaje al sur de Argentina. Posteriormente un tercer caso (caso B) residente de la provincia de Buenos Aires, desarrolló un síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) teniendo como antecedente de riesgo varios encuentros con A. La confirmación de la enfermedad en los tres pacientes se realizó mediante diagnóstico serológico y caracterización genética viral. El linaje viral en los tres casos fue el AND Sout siendo idéntica la cepa viral. Entre los hallazgos clínicos del caso A es destacable el gran compromiso general, con síntomas gastrointestinales pero sin evidencia clínica de daño pulmonar. En el presente informe presentamos nueva evidencia para el mecanismo de transmisión interhumana del linaje AND Sout, con las características particulares de haber ocurrido por un contacto ocasional, no repetido, pero prolongado como un viaje en ómnibus de larga distancia y fuera del área endémica.

Palabras clave: hantavirus, transmisión interhumana, síndrome pulmonar

Abstract *New epidemiologic and molecular evidence of person to person transmission of hantavirus Andes Sout.* After the Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) outbreak occurred in Southern Argentina (Patagonia) in 1996, a new mechanism of hantavirus spread was described for Andes virus (AND): person-to-person transmission. Since then, this mode of transmission has been limited to the endemic area of AND Sout lineage. We report here an HPS case, patient A, with residence in Buenos Aires Province, whose unique epidemiological risk factor was to have shared a trip to Southern Argentina with an already ill person, later confirmed as an HPS case (patient I). A third case (patient B), with residence in Buenos Aires Province, developed HPS after several contact events with patient A, with no additional risk factors. Hantavirus infection was confirmed in all three patients by serological diagnosis and viral genetic characterization. The viral lineage characterized was AND Sout, being the same strain in the three cases. The clinical picture of patient A showed profound compromise, with gastrointestinal symptoms, with no clinical evidence of pulmonary involvement. In this work we present new evidence supporting person-to-person transmission for AND Sout lineage, where there was an only contact with the index case, occasional, prolonged and non-repeated, established out of the endemic area for AND Sout lineage.

Key words: hantavirus, person to person transmission, pulmonary syndrome

Los hantavirus, pertenecientes a la familia *Bunyaviridae*, son virus envueltos, con un genoma ARN tripartito con polaridad negativa y conforman el único género de la familia que no es transmitido por artrópodos. Son conoci-

dos por causar enfermedades graves y a veces fatales para los humanos: la fiebre hemorrágica con síndrome renal, y el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) descrito por primera vez en Norte América en 1993, siendo su agente causal el virus Sin Nombre¹ (SN). Desde 1995, cuando fue comunicado el primer caso de SPH en la Patagonia² asociado al virus Andes (AND), se han informado más de 1000 casos en 6 países de Sudamérica y Centroamérica, con una letalidad que ha variado entre 25 y 70%. En Argentina se confirmaron hasta la fecha más de 500 casos.

Recibido: 4-VIII-2003

Aceptado: 25-XI-2003

Dirección postal: Dr. Diego M. Pinna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545, 7600 Mar del Plata, Argentina.

Fax: (54-0223) 499-0000

e-mail: dmpinna@arnet.com.ar

El reservorio natural de los hantavirus causantes de SPH son roedores de la subfamilia *Sigmodontinae*, descritos sólo para América, en tanto los virus del viejo mundo (Seoul, Hantaan, Dobrava y Puumala), están relacionados con las subfamilias de roedores *Murinae* y *Arvicolinae*. En Argentina se han descrito desde 1996 al menos 6 linajes del virus AND que infectan al humano: And Cent Lec, And Cent Bs As, And Cent Plata, And Sout, And Nort Orán y And Nort Bermejo^{3, 4}. Los roedores involucrados en la transmisión al humano son *Oligoryzomys longicaudatus*, *O. chacoensis* y *O. flavescens*⁵. Hasta el momento, no se ha informado circulación del linaje AND Sout fuera de la zona endémica (Chubut, Neuquén y Río Negro, en la Argentina, y el sur de Chile)^{3, 5, 6, 7}.

No se ha demostrado que los roedores reservorio desarrollen enfermedad por hantavirus, pero manifiestan una infección crónica, aparentemente asintomática y liberan virus infeccioso al medio por secreciones. Tampoco se ha logrado obtener roedores que manifiesten signos de enfermedad en modelos experimentales. Sin embargo, recientemente se informó enfermedad respiratoria y muerte en hamsters adultos por virus AND; mientras que el virus SN no produjo enfermedad letal⁸.

Con respecto a la vía de transmisión, se cree que la más frecuente es por aerosolización de las excretas y saliva de los roedores, modo por el cual infectan a los humanos. Este hecho está sustentado en el hallazgo de macrófagos intraalveolares con tinción positiva para antígenos virales. Esto sugiere la presencia del virus dentro del espacio aéreo⁹.

La transmisión persona a persona ha sido demostrada para el virus AND en la Argentina¹⁰⁻¹³, y planteada como posible para dos grupos familiares en la epidemia de SPH ocurrida en 1997 en Chile¹⁴.

En el presente informe describimos el caso de un paciente de 58 años de edad que fue asistido en el Hospital Privado de Comunidad, en Mar del Plata, en diciembre de 2002 (caso **A**). Este paciente, fue el segundo de una serie de tres, cuya única fuente de exposición conocida al virus fue un hombre cursando SPH, caso índice (caso **I**). El caso **I**, técnico bioquímico con residencia en Cipolletti, quien trabaja en la ciudad de Neuquén, había visitado Villa La Angostura entre el 20 y el 30 de Octubre de 2002. Aproximadamente 20 días después de su regreso inició síntomas. El caso **I** estuvo en Mar del Plata del 20 al 23 de Noviembre de 2002, día en que comenzó con fiebre y mialgias antes de abordar un ómnibus con destino a Neuquén. Su vecino de asiento, caso **A**, se hallaba asintomático, aparentemente sano. Durante el viaje, que duró 14 hs, **I** empeoró su estado general, agregó tos seca, disnea, taquipnea, astenia y aumento de las mialgias junto con cefalea. Al llegar a destino, **A** acompañó a **I** a su domicilio debido al quebrantamiento de su salud. A las 24 hs del arribo a Neuquén, **I** fue hospitaliza-

do con sospecha de SPH, lo cual se confirmó por serología, presencia de IgM e IgG, mediante técnica de ELISA. El paciente evolucionó favorablemente.

El paciente **A** permaneció en la ciudad de Neuquén 48 hs en el departamento de su hija y visitó a **I** en el hospital, pero no pudo verlo dado que el mismo se encontraba en aislamiento. No tuvo contacto con el medio rural ni con roedores. Regresó a Mar del Plata y comenzó con astenia y mialgias entre el 8 y el 12/12/02, agregando diarrea, fiebre y gran deterioro del estado general por lo que fue internado el 19/12/02. Se sospechó infección por hantavirus, dada la evolución del paciente, enviándose una muestra de sangre el 23/12/02, y el diagnóstico se confirmó mediante determinación de IgM e IgG, 16 hs después. Con evolución favorable fue dado de alta el 31/12/02. Durante la semana previa a su internación, **A**, quien ya estaba sintomático, fue visitado por un amigo (caso **B**), con quien cenó al menos una vez. Luego ambos (asadores profesionales) realizaron un asado para un grupo de personas. Posteriormente **B** visitó a **A** en el hospital, al menos 2 veces, antes de la confirmación del diagnóstico. Luego **B** viajó a Buenos Aires y comenzó con síntomas el 30/12/02, agregando dificultad respiratoria por lo que fue hospitalizado y falleció el 03/01/03 debido a SPH.

El paciente **B** no estuvo en la zona endémica para el linaje AND Sout.

La única exposición claramente identificada tanto de **A** como de **B** fue el contacto, aproximadamente 3 semanas antes del período de estado, con una persona que cursaba una infección aguda por hantavirus.

La confirmación de la enfermedad, en los tres pacientes, se realizó mediante determinación serológica por técnica de ELISA, para la detección de IgM e IgG utilizando antígeno recombinante de la nucleoproteína del virus AND. La caracterización del genoma viral realizada mediante técnica de transcripción inversa y amplificación en cadena (RT-PCR), y secuenciación nucleotídica, demostró para los 3 casos infección por hantavirus con linaje AND Sout. Este linaje es el único reconocido, hasta el momento, como transmisible entre humanos¹¹⁻¹³. Para el virus AND el período de incubación estimado, asumiendo que el mismo sigue una distribución normal, y definido por la función matemática descrita previamente⁹, es de 14 a 21 días (para el 85% de los casos). Otros autores sugirieron el mismo período para el virus SN y de 4 a 42 días para la fiebre hemorrágica con síndrome renal.

Los casos aquí presentados tienen los siguientes puntos destacables:

- El paciente **A** no presentó manifestaciones clínicas pulmonares, sino que dominaron la astenia, mialgias y el cuadro gastrointestinal. Los hallazgos radiológicos (infiltrado intersticio alveolar bilateral sin derrame pleural y líneas B de Kerley) y gasométricos (hipoxemia severa

con hipocapnia) fueron secundarios a la sospecha, a través de la correcta interpretación de los análisis complementarios que llevaron a intensificar la pesquisa epidemiológica y confirmar así el diagnóstico. La hipótesis de trabajo fue que la gran deshidratación sufrida por el paciente **A**, producto de la diarrea, actuó como factor protector para el desarrollo del edema pulmonar masivo, por lo que se realizó reposición hidrosalina ajustada a las pérdidas calculadas durante la internación, sin intentar compensar el déficit previo. El paciente en ningún momento presentó deterioro hemodinámico, por lo que no se utilizaron inotrópicos o vasopresores.

- El estrecho contacto necesario para permitir la transmisión interhumana. No hay registros de que otro pasajero del micro haya enfermado, y tampoco presentaron síntomas los familiares directos y convivientes de ambos pacientes (**A** y **B**), ni dos de los médicos tratantes de **A**. El tercer médico presentó fiebre y mialgias, realizándose serología con resultado negativo para hantavirus, hallándose título alto de IgM para citomegalovirus.

- El contagio entre **I** y **A** es el primero descrito entre personas que no se conocían previamente, en un contacto ocasional, no repetido, pero prolongado (viaje en ómnibus). Si bien no hay trabajos que definan el tiempo necesario de exposición para la transmisión interhumana, éste parece ser relativamente prolongado dado que, como en este caso, los informes previos¹¹⁻¹⁴ muestran tiempos de exposición de al menos algunas horas. Teniendo en cuenta el tiempo de incubación, que fue el mismo para los pacientes **A** y **B**, 21 días, lo más probable es que **B** se haya contagiado de **A** antes de la internación de éste, y no al visitarlo en el hospital.

- Respecto de la vía de transmisión, entre estos 3 pacientes, no se ha confirmado el intercambio ni el contacto con fluidos corporales (saliva, orina, heces), ni que hayan mantenido relaciones sexuales entre ellos, por lo que la vía aérea parecería la más probable.

Con respecto a la transmisibilidad, uno de sus determinantes podría ser la carga viral presente en fluidos corporales y en aerosoles, la cual podría ser mayor en los pacientes infectados con AND Sout que con los otros hantavirus. Además, algunas características propias del virus AND, como su capacidad de producir la muerte en hamsters, los que desarrollan una enfermedad histopatológicamente similar a la del humano⁸, lo diferencian marcadamente de otros hantavirus, y posiblemente estas características jugarían un rol crucial en la transmisión interhumana.

Previamente se ha demostrado que pacientes cursando SPH alcanzan altos niveles de viremia durante la fase aguda, llegando a niveles máximos al comienzo del desarrollo del edema pulmonar, y posteriormente el virus es eliminado rápidamente del plasma^{15, 16}. Si se supone al período de mayor riesgo de contagio a los días próximos al inicio de los síntomas, este período coincide con

el de alta viremia. La capacidad de formar aerosoles es mayor cuando hay presencia de líquido intraalveolar. La viremia declina rápidamente al inicio del periodo de estado dado que aumenta el título de anticuerpos neutralizantes. En un trabajo previo se encontraron diferencias significativas en los niveles de IgG entre sobrevivientes y muertos a los 3, 4, 5, 6, 10 y 13 días de comenzados los síntomas³ por lo que los niveles de IgG podría tomarse como un factor pronóstico. El organismo parecería ser eficaz para aclarar la viremia, por lo que el principal determinante de compromiso clínico sería la respuesta inmune del paciente, a través de la producción local de citoquinas¹⁷, que llevaría al incremento de la permeabilidad capilar en el pulmón, con el consiguiente desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico.

En vista del conocimiento acumulado a la fecha, consideramos oportuno reiterar algunas de las recomendaciones sugeridas previamente:

1- Sospechar la infección por hantavirus, particularmente con medio epidemiológico probable, ante todo paciente que presente las siguientes características: síndrome pseudogripal, que puede estar acompañado de síntomas gastrointestinales, que en el curso de 24-48 hs agrega mialgias muy intensas y progresa con compromiso respiratorio (tos seca, disnea), y que en los exámenes complementarios presenta hemoconcentración, plaquetopenia, leucocitosis con presencia de inmunoblastos, enzimas láctico deshidrogenasa y creatinina fosfoquinasa elevadas, hipoxemia e infiltrados intersticio alveolares en la radiografía de tórax (estos últimos hallazgos pueden estar ausentes al inicio de los síntomas). Sospecharlo además en un paciente que ha tenido contacto cercano con otro que haya presentado el mismo cuadro, y que haya requerido internación y/o asistencia respiratoria mecánica (ARM), o que provenga de zona endémica, para cualquiera de los linajes del virus AND.

2- Cumplir, como debe hacerse con todos los pacientes, con las medidas básicas de bioseguridad, utilizando los medios disponibles en cada institución sanitaria. Ante un paciente sospechoso, que requiera intubación, realizarla utilizando gafas protectoras, barbijo multicapa, camisolín y guantes estériles. Utilizar guantes de látex para la recolección de todo tipo de muestras del paciente, sin necesidad de agregar medidas extra de protección, ni procedimientos diferentes a los utilizados habitualmente en el manejo de sustancias biológicas. (www.cdc.gov/od/ohs/symp5/bmbl/tsdl.004.htm Principles of biosafety. Updated 18/05/02. Consultado el 25/04/03)

3- Realizar seguimiento clínico de los contactos durante 4 semanas (abarcando así completamente el período de incubación), y solicitar diagnóstico serológico sólo para aquellos que presentaran síntomas. Tampoco se recomienda el dosaje de plaquetas, LDH, hepatograma y análisis de función renal si el paciente está asintomático.

4- Continuar con el desarrollo de medidas, en el ámbito de la salud pública, tendientes a intensificar el control de los ratones en las zonas endémicas, dado que en la mayoría de los casos la transmisión es desde el ratón hacia el humano, habida cuenta de la baja ocurrencia de transmisión interhumana.

5- Realizar el relevamiento inmediato del lugar de infección de cada caso confirmado para que no se produzcan otros casos en el mismo sitio, y brindar asesoramiento y apoyo constante a los convivientes y contactos del caso.

Bibliografía

- Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *NEJM* 1994; 330: 949-55.
- López N, Padula P, Rossi C, Lazaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.
- Padula PJ, Colavecchia SB, Martínez VP, et al. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3029-35.
- Padula P, González Della Valle M, García Alai M, Cortada P, Villagra M, Gianella A. Andes hantavirus in Bolivia and first case-report of Bermejo virus causing fatal pulmonary syndrome. *Emerg Inf Dis* 2002; April, 8, 437-9.
- Calderón G, Pini N, Bolpe J, et al. Hantavirus reservoir hosts associated with peridomestic habitants in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1999, 5: 792-7.
- 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 (Buenos Aires)* 2002, 62: 1-8.
- Martínez VP, Colavecchia S, García Alay M, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus en la provincia de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2001, 61: 147-56.
- Hooper JW, Larsen T, Custer DM, Schmaljohn CS. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 2001, 289: 6-14.
- Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995,146: 552-79.
- Wells RM, Sosa ES, Yadon ZE, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person to person transmission? *Emerg Inf Dis* 1997; 3:171-4.
- Padula PJ, Eldstein A, Miguel S, et al. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) outbreak in Argentina: molecular evidence for person to person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241: 323-30.
- Enría D, Padula P, Segura EL, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (Buenos Aires)* 1996, 56: 709-11.
- Padula P, Edelstein A, Miguel SDL, et al. Brote epidémico del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina. Evidencia molecular de la transmisión persona a persona del virus Andes. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; (supl I): 27-36.
- Toro J, Vega JD, Khan AS, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Inf Dis* 1998, 4: 1-7.
- Terajima M, Hendershot JD, Kariwa H, et al. High levels of viremia in patients with the hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 180: 2030-4.
- Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-9.
- Mori M, Rothman AL, Kurane L, et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 179: 295-302.

...Nuestra Universidad no es capaz, pues, de empeorar a los muy buenos, pero sí de nivelar en una erudita esterilidad a los simplemente buenos, dar un barniz de cultura presuntuosa e inútil a los mediocres, y dar también títulos de médico, abogado, etc., aun a cualquiera que tenga la paciencia de esperar unos cuantos años.

Alfredo Lanari (1910-1985)

Algunas reflexiones sobre el problema universitario (1955). En: Vocación y convicción. Reflexiones de Alfredo Lanari sobre la investigación, la medicina, y otros escritos. R.S. Martín, J.A. Barcat, F.C. Molinas (compiladores), Buenos Aires: Fundación Alfredo Lanari, 1995, p 51