

ARTICULO ORIGINAL



DETECCION RETROSPECTIVA DE INFECCIONES CLINICAS POR HANTAVIRUS EN LA ARGENTINA

MARIA DE LAS NIEVES PARISI*, DELIA A. ENRIA, NOEMI C. PINI, MARTA S. SABATTINI

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio Maiztegui, Pergamino, Buenos Aires

Resumen La actividad de los hantavirus en la Argentina en roedores y humanos ya era conocida desde la década de 1980. En este trabajo, se investigó retrospectivamente la infección por hantavirus entre los pacientes notificados para Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) entre 1987 y 1994, sin confirmación virológica. La detección de anticuerpos IgG e IgM antihantavirus se realizó por técnica de ELISA. Entre 1028 pacientes estudiados se encontraron 13 infecciones recientes (1,26%) y 13 remotas (1,26%). Entre 745 personas sanas procedentes de las mismas localidades de los casos de infección reciente, sólo se encontraron anticuerpos IgG en una (0,13%). De las 13 infecciones recientes, 9 se presentaron como FHSR y 4 como SPH. Se realizó una comparación clínica y epidemiológica entre los 9 pacientes con FHSR y dos grupos control apareados: uno de casos de FHA y otros considerados Síndrome febril de etiología indeterminada (SFEI), que fueron negativos para Hantaan, Junín y Linfocoriomeningitis (LCM). No se encontraron diferencias entre los signos y síntomas clínicos. Para el diagnóstico diferencial resultó sugerente la presencia de leucocitos normales o aumentados, con plaquetopenia, hemoconcentración, creatininemia aumentada y proteinuria en las FHSR. Estos resultados muestran la coexistencia dentro del área endémica de FHA de virus Junín y hantavirus, e indican la necesidad de incluir a las infecciones por estos virus en el diagnóstico diferencial de las Fiebres Hemorrágicas y de los Síndromes de Distrés Respiratorio de etiología desconocida. La variabilidad clínica encontrada sugiere la presencia de más de un serotipo de hantavirus en nuestro país.

Palabras claves: hantavirus, síndrome pulmonar por hantavirus, fiebre hemorrágica con síndrome renal

Las Fiebres Hemorrágicas con Síndrome Renal (FHSR) constituyen un grupo de enfermedades virales humanas causadas por diferentes serotipos de hantavirus, género de la familia Bunyaviridae, que son endémicas en Eurasia^{1, 2}.

El prototipo del género, el virus Hantaan, fue aislado por Ho Wang Lee et al.³ del pulmón del

roedor *Apodemus agrarius*, su reservorio, en 1978. Desde entonces se han encontrado múltiples evidencias de una amplia distribución mundial de este género viral.

Los serotipos conocidos causantes de FHSR son los virus Hantaan, Puumala⁴ y Belgrado Dobrava⁵ que producen casos rurales y el virus Seoul⁶ con casos urbanos. La fuente de infección son roedores silvestres de la familia Muridae, o roedores de colonias de laboratorio.⁷

La importancia de las FHSR se pone de manifiesto por la notificación mundial de 200.000 casos anuales, con un 0,2-15% de mortalidad⁷. La severidad de las FHSR depende en gran medida del virus infectante. En general, las FHSR debidas a los virus Hantaan y Belgrado son má

Recibido: 7-XII-1995

Aceptado: 20-XII-1995

* Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

Dirección postal: Dra. María de las Nieves Parisi, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui, C. C. 195, 2700 Pergamino, Buenos Aires

severas y de mortalidad más alta que las producidas por los virus Puumala o Seoul⁹.

Otro hantavirus, el Prospect Hill, fue aislado de roedores sigmodontinos de EEUU y aunque existen evidencias serológicas de la infección no se lo ha asociado con infecciones clínicas^{9, 10}.

Recientemente, un severo síndrome de distrés respiratorio con una mortalidad de 70% afectó a una población del sudoeste de EEUU¹¹. El agente etiológico fue identificado como un nuevo hantavirus transmitido por roedores¹². La enfermedad es actualmente conocida como Síndrome Pulmonar por hantavirus (SPH) y el agente es llamado virus Sin Nombre; el principal reservorio es el ratón *Peromyscus maniculatus*^{13, 14}.

Desde el brote inicial, 118 casos fueron confirmados en 23 estados de EEUU. Los estudios con roedores han indicado una amplia distribución de los hantavirus y por lo menos otros cinco serotipos asociados a SPH han sido identificados en diversas especies de roedores (15, 16, Mills J, comunicación personal).

En Argentina, en seres humanos sanos residentes en las provincias de Jujuy, Salta, Tucumán, Chaco, Santiago del Estero, Misiones y Buenos Aires fueron encontrados anticuerpos (Ac) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando como antígenos (Ag) tres serotipos: Hantaan, Seoul y Puumala¹⁷.

El mismo grupo de trabajo detectó Ac anti-hantavirus en laboratoristas sanos y roedores experimentales del mismo laboratorio¹⁸, así como en roedores silvestres de Buenos Aires y Mendoza¹⁹. Los autores sugieren que las infecciones humanas pueden haber cursado subclínicamente, porque los seropositivos refirieron ausencia de enfermedades compatibles con FHSR.

Otra evidencia serológica de presencia de hantavirus en la Argentina fue la detección de Ac y Ag en roedores capturados en los puertos de Buenos Aires y Mar del Plata^{20, 21}; no obstante, el virus no pudo ser aislado.

Recientemente, otros autores²² informaron sobre casos clínicos en humanos en un estudio retrospectivo de pacientes con Distrés Respiratorio en Salta.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

1) Investigar retrospectivamente la infección clínica por hantavirus mediante la búsqueda de anticuerpos en seres humanos enfermos que habían estado internados en el Instituto Nacional

de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) con cuadros compatibles con fiebres hemorrágicas de etiología desconocida o cuadros de distrés respiratorio de causa desconocida.

2) Establecer el porcentaje de infección subclínica en las localidades donde se detectaron pacientes con infección clínica por hantavirus.

3) Comparar las manifestaciones clínicas de FHSR con Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) y otros síndromes febriles, mediante un estudio de casos y controles y describir los aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección reciente por hantavirus.

Materiales y métodos

Personas

Para alcanzar el objetivo 1 —detección de infección clínica por hantavirus— se estudiaron los sueros de 1028 pacientes internados en el INEVH entre enero de 1987 y enero de 1994, en su mayoría con diagnóstico clínico presuntivo de FHA, pero con serología negativa para virus Junín y Coriomeningitis Linfocitaria (LCM), o cuyo diagnóstico no pudo ser efectuado por falta de muestras adecuadas para estudios serológicos de esos virus.

En el mapa de la Figura 1 se muestra la zona geográfica de donde provenían los pacientes estudiados; 800 pacientes de 10 departamentos de la provincia de Santa Fe y 228 de 10 partidos de la provincia de Buenos Aires.

De los 1028 pacientes, 730 fueron de sexo masculino y 298 femenino y sus edades oscilaron entre 4 y 85 años.

Para el objetivo 2 —prevalencia de infección subclínica— se estudiaron 745 personas adultas sanas de las localidades donde se detectaron pacientes con Ac anti hantavirus. De ellos, 88 provenían de San Lorenzo y 116 de Rosario, provincia de Santa Fe; 181 de San Nicolás, 172 de Pergamino y 188 de San Pedro, provincia de Buenos Aires. Las muestras de suero provenían de dadores de los Bancos de Sangre de los Hospitales de la zona o muestras prevacunales de voluntarios de la vacunación con vacuna Candid 1 de virus Junín. Estas personas fueron 613 del sexo masculino y 132 femenino, cuyas edades oscilaban entre los 15 y 70 años.

El tercer objetivo —diagnóstico diferencial del FHSR— se alcanzó mediante un estudio de casos y controles. Los casos fueron los pacientes en los que se detectó infección reciente por un hantavirus y que presentaron un cuadro clínico de FHSR. Los controles fueron de dos tipos: uno, constituido por pacientes con confirmación diagnóstica de FHA y otro con Síndrome Febril de Etiología Indeterminada (SFEI). Los controles FHA presentaron seroconversión para Virus Junín por Enzimoimmu-

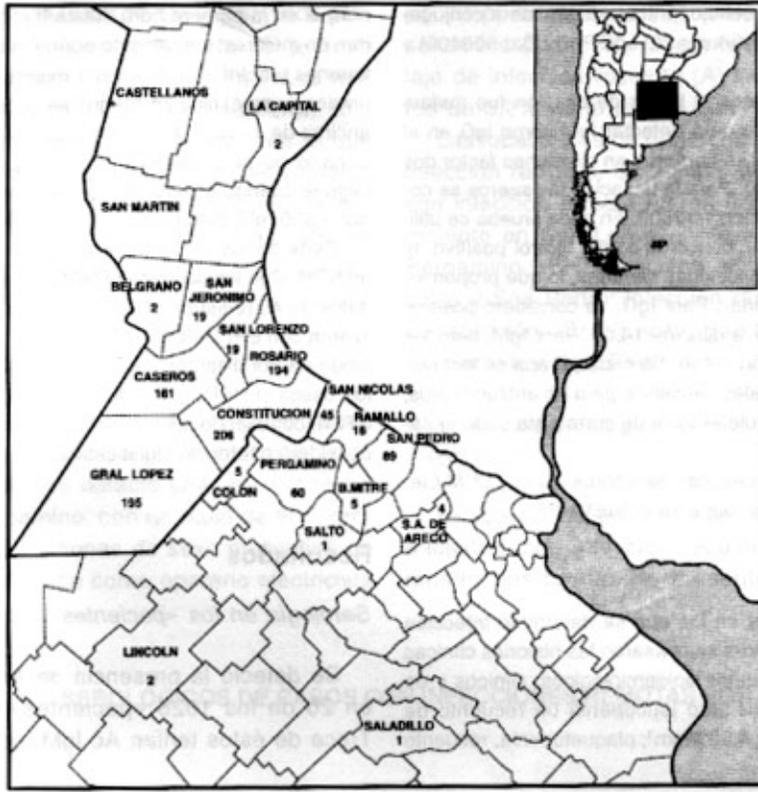


Fig. 1.— Distribución geográfica de los pacientes estudiados

noensayo (ELISA) o neutralización (NT), con muestra negativa al ingreso y positiva a los 60 días^{23, 24}.

Los controles SFEI, tuvieron resultado negativo para virus Junin por ELISA y/o NT. Ambos tipos de controles fueron negativos para LCM por IFI²⁵ y para hantavirus por ELISA²⁶.

Cada uno de los casos de hantavirus fue apareado con dos individuos de cada tipo de control (FHA y SFEI), del mismo sexo, de edad aproximada y procedente de la misma localidad o de la localidad más próxima, e internados durante la misma epidemia o año posterior.

Pruebas serológicas

Un tamizaje inicial por ELISA se realizó con un solo suero de cada paciente; en 189 que sólo contaban con muestra de la fase aguda se buscaron Ac IgM e IgG antihantavirus. En 839 pacientes, que poseían dos o más muestras (al ingreso, 30, 60 o 90 días) se procesó una de las del periodo convaleciente para Ac IgG antihantavirus. Luego de ese tamizaje inicial, todos los sueros disponibles (entre una y cuatro muestras) de los pacien-

tes positivos fueron probados y titulados para IgG e IgM antihantavirus.

En las muestras de personas adultas sanas se investigó la presencia de Ac IgG antihantavirus.

En la técnica de ELISA para el dosaje de Ac IgG antihantavirus se aplicó primero el Ag (lisado de células Vero E6 infectado con virus Hantaan, cepa 76-118) o el control del Ag (lisado de células Vero E6 no infectadas) sobre la fase sólida de una policubeta de 96 pocillos (Dynatech Cat 001010-2101). Se agregaron luego 100 ul del suero del paciente en una dilución determinada y el sistema de detección constituido por anti-IgG humana conjugada con peroxidasa (Accurate Cat 3508) y el sustrato 2.2'-azino-di[3-ethyl-benzthiazoline sulfonate] (ATBS) (Kirkegaard and Perry Cat 506500).

Para el dosaje de IgM se utilizó una técnica de captura en fase sólida en las mismas policubetas de 96 pocillos. La IgM del paciente fue capturada con antiIgM humana cadena mu, (TAGO Cat 4102). Luego se agregó antígeno específico de virus Hantaan, cepa 76-118, preparado en células Vero E6, o control del Ag (sobrenadante de células Vero E6 no infectadas) y luego Ac

antihantaan (preparado en conejo). El sistema de detección fue antiIgG de conejo, preparado en cabra conjugado con peroxidasa (Kirkegaard and Perry Cat 506400) y sustrato ATBS.

En todos los casos el buffer de dilución fue fosfato salino pH 7,4. Tanto para detectar IgM como IgG en el tamizaje, los sueros se corrieron en diluciones factor dos desde 1/100 a 1/800. Para la titulación los sueros se corrieron hasta la dilución 1/12800. En cada prueba se utilizó un suero de título conocido como control positivo, el que fue corrido en diluciones seriadas, lo que proporcionó una curva estándar. Para IgG, se consideró positivo un suero a partir de la dilución 1/200. Para IgM, esto fue a partir de la dilución 1/400. En cada prueba se incluyeron 12 sueros normales, negativos para Ac antihantavirus, con los que se calculó el valor de corte para cada ensayo.

Las pruebas serológicas para Virus Junin y LCM fueron las utilizadas de rutina en el INEVH²³⁻²⁵.

Análisis de datos

En los pacientes en los que se determinó infección reciente por hantavirus se revisaron las historias clínicas y se tabularon los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Se consideró leucopenia un recuento de leucocitos inferior a 4.000/mm³; plaquetopenia, recuento

de plaquetas menor a 150.000/mm³; eritrosedimentación normal en la primera hora, hasta 8 mm en varones y 10 mm en mujeres; hematocrito normal entre 40 y 54% para varones y entre 37 y 47% para mujeres. En cuanto a los niveles de creatinina en sangre, se consideró anormal por encima de 12 mg/l; trazas de proteínas en el sedimento urinario no se consideraron patológicas. Se consignó oliguria cuando el volumen urinario en 24 horas fue menor a 500 ml y poliuria cuando fue mayor a 2.000 ml.

Parte de los pacientes presentaron FHSR y el resto un SPH. Con los pacientes FHSR se realizó una base de datos de 45 registros con el programa FoxPro, y se analizaron con EPI INFO6, estudiando la frecuencia de aparición de las distintas variables y su comparación entre los casos (FHSR) y los dos tipos de controles (FHA y SFEI), obteniendo las que diferían significativamente. Se consideró diferencia significativa a partir de $p < 0,05$.

Resultados

Serología en los «pacientes» (objetivo 1)

Se detectó la presencia de Ac antihantavirus en 26 de los 1028 «pacientes» del objetivo 1. Trece de éstos tenían Ac IgM, por lo que fueron

Tabla 1

RESULTADOS SEROLOGICOS DE CASOS CON INFECCIONES RECIENTES POR HANTAVIRUS

Paciente	1ª Muestra		2ª Muestra			3ª Muestra			4ª Muestra			
	Días de Evolución	IgM	IgG	Días de Evolución	IgM	IgG	Días de Evolución	IgM	IgG	Días de Evolución	IgM	IgG
U.M.		≥12800		35	12800	0	61	800	800	96	400	3200
D.D.*		1600	0									
R.G.		≥12800	0				69	0	1600	107	0	6400
M.M.	6	6400	0	37	0	0	67	0	400	99	0	800
H.M.	6	3200	0	38	0	200	68	0	800			
J.O.	6	800	1600	38	0	3200	66	0	1600	95	0	1600
E.S.~	6	1600	0									
J.M.	6	1600	200	40	1600	400	69	1600	3200			
L.C.	8	≥12800	0	35	≥12800	200	69	800	200	97	400	800
A.B.	9	≥12800		40	3200	800	76	800	800	100	400	800
J.P.		3200	1600	40	800	800	71	800	1600	106	800	6400
M.D.	11	1600	3200		#			#				
E.D.V.	19	≥12800	≥12800	50	3200	≥12800	80	800	≥12800	110	800	3200

Título expresado como la recíproca de la dilución del suero en la prueba de ELISA

* Falleció

#: Muestra no disponible

0: Título menor que 200 para IgG y menor que 400 para IgM

considerados como infección reciente por un hantavirus (1,26%) (Tabla 1). De ellos, cinco presentaron también IgG en la muestra del período agudo y ocho seroconvirtieron para IgG. Los restantes trece positivos (1,26%) presentaron sólo Ac IgG, sin seroconversión ni Ac IgM por lo que fueron considerados como infecciones remotas por un hantavirus (Tabla 2); por lo tanto, la enfermedad cuyos días de evolución se muestra en esta tabla no tiene asociación con la infección por un hantavirus.

Serología en personas sanas (objetivo 2)

En el estudio serológico en personas sanas para determinar el porcentaje de infección en la población general, se detectó una única muestra positiva, en Pergamino, con un título de 800, proveniente de una persona de sexo masculino de 34 años que trabajaba como operario electricista

y vivía en la localidad pero frecuentaba el campo. El porcentaje de infección en las personas sanas fue de 0,13%, (B) en tanto que el porcentaje de infección reciente (A) en los «pacientes» fue de 3,2% de la misma zona geográfica.

Las localidades de origen de los pacientes con infección reciente, discriminando forma clínica, y con infección remota fueron las siguientes: SPH reciente en San Lorenzo, Rosario, San Pedro y Pergamino ; FHSR reciente en Rosario, San Nicolás y San Pedro; infección remota en Rosario, Constitución , Gral. López, San Nicolás, Ramallo, Pergamino y San Pedro.

Análisis epidemiológico, clínico y de laboratorio (objetivo 3)

El estudio de las historias clínicas de los 13 pacientes con infección reciente por hantavirus mostró dos formas de presentación netamente

Tabla 2

RESULTADOS SEROLOGICOS DE CASOS CON INFECCIONES REMOTAS POR HANTAVIRUS

Paciente	1º Muestra			2º Muestra			3º Muestra		
	Días de Evolución	IgM	IgG	Días de Evolución	IgM	IgG	Días de Evolución	IgM	IgG
S.B.	2	0	400	#	#		#	#	
R.B.	5	0	6400			#	#	#	
P.C.	5	0	400		#	#		#	#
M.G.	5	0	≥12800			#		#	#
R.D.	5	0	3200	37	0	3200	66	0	3200
M.R.	6	0	800		#	#		#	#
S.R.*	6	0	200						
M.P.	7	0	6400	30	0	6400		#	#
M.S.	7	0	200	37	0	400		#	#
J.D.L.	7	0	400	40	0	400	71	0	400
M.L.	8	0	400	42	0	400	70	0	400
M.R.*	9	0	800						
G.G.	15	0	3200	39	0	3200		#	#

Título expresado como la recíproca de la dilución del suero en la prueba de ELISA

* Falleció

#: Muestra no disponible

0: Título menor que 200 para IgG y menor que 400 para IgM

TABLA 3.— Distribución de pacientes infectados por hantavirus según forma clínica

Forma clínica	Paciente	Sexo	Edad	Año de Internación
Síndrome Pulmonar	M.D.	M	46	1988
	F.S.*	M	33	1990
Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal	D.D.*	M	21	1992
	R.G.	M	45	1994
	E.D.V.	M	37	1987
Hemorrágica con Síndrome Renal	A.B.	F	22	1988
	M.M.	F	30	1989
	H.M.	M	27	1990
	J.O.	M	16	1991
	J.P.	M	64	1991
	J.M.	M	39	1991
Renal	L.C.	M	35	1991
	U.M.	M	40	1992

* Fallecidos

diferenciadas: cuatro presentaron signos y síntomas compatibles con SPH con una mortalidad del 50%; los nueve restantes mostraron cuadros compatibles con FHSR, de forma clínica leve o moderada, sin casos fatales. (Tabla 3).

Debido al bajo número de pacientes con SPH no se realizó un análisis estadístico. Ellos fueron todos de sexo masculino y sus edades oscilaron entre 21 y 46 años. Ninguno vivía en el campo; sólo uno trabajaba como peón para tareas generales (paciente D.D.), pero tres de los cuatro habían concurrido al campo en las tres semanas anteriores a su enfermedad. El paciente R. G. refirió haber visualizado roedores; y M. D. tuvo contacto con río por ser cazador de nutrias en islas del Paraná.

Los días de evolución hasta la internación, contados desde el inicio de los síntomas, oscilaron entre 4 y 10; los días de internación entre 1 y 7, siendo de 1 día en los dos pacientes que fallecieron.

La frecuencia de aparición de síntomas y signos clínicos de los casos de SPH se muestran en la tabla 4. Los dos pacientes que fallecieron presentaron insuficiencia respiratoria de rápida evolución (D.D. 24 horas y F. S. 6 horas), con disnea, cianosis, hipotensión, taquicardia e hipoxia, que no respondieron a tratamiento con oxígeno y corticoides. Ambos presentaron Rx de

TABLA 4.— Hallazgos clínicos en pacientes con síndrome pulmonar por Hantavirus

Síntomas y signos	Frecuencia
Astenia	4/4
Aumento red vascular paladar	4/4
Inyección conjuntival	4/4
Microvesículas paladar	4/4
Petequias cutáneas	4/4
Disnea	4/4
Rales crepitantes	4/4
Rx tórax patológica	4/4
Fiebre	4/4
Mialgias	3/4
Artralgias	3/4
Mareos	3/4
Tos	3/4
Cefalea	2/4
Lumbalgia	2/4
Dolor retroocular	2/4
Petequias paladar	2/4
Adenopatías cervicales	2/4
Vómitos	2/4
Diarrea	2/4
Expectoración	1/4
Ribete gingival	1/4
Epigastria	1/4
Hepatomegalia	1/4
Temblo de mano	1/4
Temblo de lengua	1/4
Convulsiones	1/4
Coma	1/4
Gingivorragia, epistaxis, melena, hipotonía e hiporreflexia:	0/4

tórax patológica, con infiltrados parenquimatosos bilaterales.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio (Tabla 5), sólo uno de los pacientes con SPH presentó leucopenia y dos, leucocitosis; dos tuvieron eritrosedimentación acelerada y todos presentaron plaquetopenia; los tres pacientes a los que se realizó dosaje de creatinina en sangre presentaron valores por encima de los normales. Se realizó análisis de orina en tres pacientes, dos de los cuales presentaron proteinuria y dos sedimento urinario patológico (cilindruria, leucocituria y/o hematuria). Un paciente mostró oliguria y no se observó poliuria.

Tabla 5.

**HALLAZGOS DE LABORATORIO EN PACIENTES
CON SINDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS**

Variable	Rango	n
Valor máximo leucocitos/mm ³	7.200-17.500	(4)
Valor mínimo leucocitos/mm ³	3.600-6.800	(4)
Valor mínimo plaquetas/mm ³	20.000-80.000	(4)
Días plaquetas bajas	1-4	(4)
Hematocrito máximo (%)	42-67	(4)
Hematocrito mínimo (%)	32-46	(4)
Creatininemia máxima (mg/l)	13.0-87.0	(3)
Proteinuria máxima (g/l)	0,3-0,4	(3)

TABLA 6.— Frecuencias de variables epidemiológicas de casos y controles

Variables epidemiológicas	FHSR		FHA		SFEI		FHSR vs FHA(p<)	FHSR vs SFEI (p<)
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Vive en el campo	1/9	11.1	6/17	35.3	3/18	16.7	0.19	0.59
Trabaja en el campo	2/9	22.2	7/17	41.2	4/18	22.2	0.30	0.69
Campo ult 3 sem	2/9	22.2	9/17	52.9	9/18	50	0.13	0.16
Roedores	7/8	87.5	10/17	58.8	11/18	61.1	0.16	0.19
Cereal	0/8	0	8/17	47.1	5/18	27.8	0.02	0.13
Río	3/5	60	3/8	37.5	4/4	100	0.41	0.27

FHSR = Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

FHA = Fiebre Hemorrágica Argentina

SFEI = Síndrome febril de etiología Indeterminada

Frec. = Frecuencia

Los pacientes con FHSR, en total 9, fueron 7 de sexo masculino y 2 de femenino, y sus edades oscilaron entre 16 y 64 años.

En la Tabla 6 se muestran las frecuencias de las variables epidemiológicas para los casos de FHSR y los dos tipos de controles, FHA y SFEI. Es de notar que los pacientes de FHSR en su mayoría no vivían, ni trabajaban en el campo y no habían estado en el mismo las tres semanas anteriores a su enfermedad. Generalmente habían tenido contacto con roedores y en algunos casos con río, no presentando diferencias significativas con los FHA y SFEI. Ninguno había estado en contacto con cereales, a diferencia de los pacientes de FHA ($p < 0,02$).

El promedio de días de evolución antes de la internación fue de $8,2 \pm 4,5$ para FHSR, y no mostró diferencias con los controles (FHA $7,2 \pm 1,5$ y SFEI $6,1 \pm 2,0$). El promedio de días de internación fue de $7,2 \pm 2,5$ para FHSR; no mostró diferencias significativas con FHA ($6,4 \pm 2,2$), pero sí con SFEI ($4,0 \pm 1,4$ $p < 0,001$).

La Tabla 7 muestra la frecuencia de aparición de síntomas y signos clínicos en los casos de FHSR. Todos presentaron formas clínicas leves o moderadas con evolución favorable. En la tabla 8 se presentan las manifestaciones generales de la enfermedad, y su repercusión en los distintos aparatos, comparadas con los controles FHA y SFEI. Se observaron diferencias significa-

TABLA 7.— Hallazgos clínicos en pacientes con fiebre hemorrágica con síndrome renal por Hantavirus

Síntomas y signos	Frecuencia (%) n = 7
Fiebre	100
Astenia	100
Aumento red vascular paladar	100
Mialgia	85,7
Lumbalgia	85,7
Inyección conjuntival	85,7
Mareos	71,4
Cefalea	71,4
Microvesículas paladar	71,4
Poliuria	57,2
Petequias paladar	57,2
Petequias cutáneas	57,2
Rx tórax patológica	50,0*
Rales crepitantes	42,9
Tos	42,9
Ribete gingival	42,9
Dolor retroocular	42,9
Epigastralgia	42,9
Diarrea	42,9
Tembloir mano	28,6
Tembloir lengua	28,6
Hipotonía	28,6
Hiporreflexia	28,6
Hepatomegalia	28,6
Adenopatías cervicales	28,6
Vómitos	28,6
Expectoración	14,3
Artralgias	14,3
Convulsiones	14,3
Gingivorragia, epistaxis, melena, disnea, coma	0

* n = 4

tivas en: dolor retroocular (FHSR < FHA), petequias cutáneas (FHSR > SFEI) y rales (FHSR > FHA y FHSR > SFEI).

En la Tabla 9 se observan los hallazgos de laboratorio de los casos y controles. Se encontraron las siguientes diferencias significativas: ausencia de leucopenia en los casos de FHSR vs FHA; FHSR vs SFEI, eritrosedimentación aumentada (FHSR > FHA), proteinuria (FHSR > SFEI), cilindruria (FHSR > FHA y FHSR > SFEI), leucocituria (FHSR > SFEI). También hubo diferencias en el valor máximo de leucocitos (FHSR

> FHA; FHSR > SFEI), en el valor mínimo de los mismos (FHSR > FHA; FHSR > SFEI), en el valor mínimo de plaquetas (FHSR < FHA; FHSR < SFEI), en los días de plaquetopenia (FHSR > SFEI), hematocrito máximo (FHSR > SFEI) y hematocrito mínimo (FHSR < FHA; FHSR < SFEI). El nivel de creatinemia fue significativamente mayor en FHSR (FHSR > FHA; FHSR > SFEI).

La proteinuria de FHSR fue de valores intermedios entre ambos tipos de controles (FHSR < FHA y FHSR > SFEI).

Discusión

El aporte de este trabajo reside en la detección y descripción de infecciones recientes por hantavirus en seres humanos de la República Argentina.

Por reacciones cruzadas, la prueba serológica y el antígeno utilizados permiten captar anticuerpos de los diferentes serotipos de hantavirus, por lo que los casos detectados puede deberse a diferentes subtipos dentro de este género.²⁷

La evolución de los anticuerpos IgM en los pacientes con infección reciente era la de esperar, estando presente ya al quinto día de evolución y desapareciendo entre los 30 y 60 días del comienzo de la enfermedad o persistiendo aunque con título bajo. Este comportamiento concide con estudios anteriores²⁸. La IgG específica aparece al mismo tiempo que la IgM o poco después, y se mantiene o aumenta su título a lo largo del tiempo, hasta los 110 días de evolución, período máximo de obtención de muestras. Es de hacer notar que el paciente con mayor título de IgG en la primera muestra corresponde al día 19 de evolución de la enfermedad.

Los índices de infección subclínica referidos en la bibliografía variaron entre 3,8% en grupos de personas sanas de otras zonas¹⁷ y 16,6%¹⁸ en laboratoristas de nuestro país. En nuestro estudio, para las mismas localidades, el porcentaje de infección subclínica en personas sanas (0,13%), fue inferior al porcentaje de infección clínica en pacientes (3,2%), lo cual refuerza la asignación etiológica de estos casos clínicos a un hantavirus.

La distribución de los pacientes con FHSR fue coincidente con la zona endémica de FHA, excepto en un caso (San Lorenzo). La mayor concentración de los mismos en áreas ribereñas, con

Tabla 8. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

8.1 Manifestaciones clínicas generales

Manifest. clínicas generales	FHSR		FHA		SFEI		FHSR vs. FHA (p<)	FHSR vs. SFEI (p<)
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Fiebre	7/7	100.0	12/17	70.6	14/18	77.8	0.44	0.24
Astenia	7/7	100.0	15/17	88.2	12/18	66.7	0.49	0.10
Mareos	5/7	71.4	8/17	47.1	5/18	27.8	0.26	0.06
Cefalea	5/7	71.4	15/17	88.2	14/18	77.7	0.32	0.55
Dolor retroocular	3/7	42.9	15/17	88.2	9/18	50.0	0.03	0.55
Mialgias	6/7	85.7	15/17	88.2	10/18	55.5	0.66	0.17
Lumbalgia	6/7	85.7	14/17	82.3	17/18	94.4	0.67	0.49
Artralgias	1/7	14.3	9/17	52.9	7/18	38.9	0.09	0.24
Inyección conjunt.	6/7	85.7	15/17	88.2	12/18	66.7	0.66	0.33
Aumento red. vascul. paladar	7/7	100.0	15/17	88.2	13/18	72.2	0.49	0.16
Microves. paladar	5/7	71.4	15/17	88.2	11/18	61.1	0.32	0.50
Adenopat. cervic.	2/7	28.6	4/13	30.7	5/18	27.8	0.58	0.66

FHSR = Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

FHA = Fiebre Hemorrágica Argentina

SFEI = Síndrome Febril de Etiología Indeterminada

Frec. = Frecuencia

puertos, el dato de residencia urbana o suburbana y que no trabajaban ni habían estado en el campo las tres semanas anteriores a su internación, sugieren que el reservorio podría ser un *Rattus*, roedor introducido con distribución doméstica. En trabajos previos, los roedores infectados capturados en los puertos de Buenos Aires y Mar del Plata positivos para hantavirus fueron mayoritariamente de este género^{20, 21, 26}.

De los datos clínicos y la evolución surge la presencia de dos formas: una FHSR de evolución favorable y un distrés respiratorio de brusca evolución desfavorable en el 50% de los casos.

Los pacientes con SPH mostraron el mismo cuadro clínico descrito en los EEUU a partir de 1993²⁰. La hipoxia e hipotensión severas estuvieron asociadas con alta mortalidad, como ya ha sido descrito¹¹⁻¹⁴. A partir de estos hallazgos en la Argentina es necesario tener en cuenta la probable etiología por hantavirus en todos los casos inexplicados de distrés respiratorio agudo del adulto o en los casos de edema agudo de pulmón no cardiogénico. Es importante para el diag-

nóstico diferencial tener en cuenta la hemoconcentración, leucocitosis y plaquetopenia que presentan estos pacientes.

Los pacientes con FHSR mostraron todos un cuadro leve o moderado, como se observa generalmente en los casos producidos por los serotipos Seoul o Puumala; no se registraron formas severas, tales como las ocasionadas por Hantaan⁸. La bibliografía refiere que aun en los casos severos, el diagnóstico clínico correcto se realiza en alrededor del 50% de los seropositivos³⁰, habiéndose presentado la dificultad en encontrar signos y síntomas diferenciales y más aún patognomónicos. En nuestros casos de FHSR la dificultad es mayor, ya que no se observaron hemorragias, shock o insuficiencia renal aguda, que puedan circunscribir más el cuadro clínico. Los datos de laboratorio resultarán de considerable ayuda en el diagnóstico diferencial, especialmente recuentos normales o aumentados de leucocitos con plaquetopenia, hemoconcentración, creatininemia aumentada y proteinuria.

Tabla 8. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.
8.2 Manifestaciones clínicas especiales

Manifest.	FHSR		FHA		SFEI		FHSR vs. FHA (p<)	FHSR vs. SFEI (p<)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%			
DIGESTIVAS	Epigastralgia	3/7	42.9	8/17	47.1	5/18	27.8	0.60	0.39
	Vómitos	2/7	28.6	3/17	17.6	2/18	11.1	0.46	0.30
	Diarrea	3/7	42.9	8/17	47.1	6/18	33.3	0.60	0.49
	Hepatomegalia	2/7	28.6	1/8	12.5	3/18	16.5	0.44	0.43
HEMORRÁGICAS	Petequias cutáneas	4/7	57.1	11/17	64.7	2/18	11.1	0.53	0.03
	Petequias paladar	4/7	57.1	10/17	58.8	9/18	50.0	0.64	0.55
	Ribete gingival	3/7	42.9	13/17	76.5	7/18	38.9	0.13	0.60
	Gingivorragia	0/7	0	3/17	17.6	1/18	5.6	0.33	0.72
	Epistaxis	0/7	0	4/13	30.8	0/18	0	0.22	
	Melena	0/7	0	1/17	5.9	0/18	0	0.70	1
RESPIRATORIAS	Tos	3/7	42.9	8/17	47.1	5/18	27.8	0.60	0.39
	Expector.	1/7	14.3	1/17	5.9	2/18	11.1	0.50	0.64
	Disnea	0/7	0	0/17	0	0/18	0	1	1
	Rales	3/7	42.9	0/17	0	0/18	0	0.01	0.01
	Rx tórax patol.	2/4	50.0	0/3	0	1/2	50.0	0.28	0.80
NEUROLÓGICAS	Temblor lengua	2/7	28.6	4/17	23.5	1/18	5.6	0.58	0.17
	Temblor mano	2/7	28.6	5/17	29.4	0/18	0	0.68	0.07
	Hipotonía	2/7	28.6	7/17	41.2	1/18	5.6	0.46	0.17
	Hiporreflexia	2/7	28.6	7/17	41.2	2/18	11.1	0.46	0.30
	Convulsiones	1/7	14.3	1/17	5.9	1/18	5.6	0.50	0.49
	Coma	0/7	0	1/17	5.9	0/18	0	0.70	1

FHSR = Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

FHA = Fiebre Hemorrágica Argentina

SFEI = Síndrome Febril de Etiología Indeterminada

Frec. = Frecuencia

Los pacientes provenían del área endémica de FHA, lo que señala la coexistencia de virus Junin y uno o más hantavirus. Dado la similitud de los signos y síntomas clínicos, estos resultados muestran la necesidad de incluir a las FHSR como diagnóstico específico diferencial de la FHA. Considerando que ambos grupos de pacientes presentarán plaquetopenia y parámetros de

disfunción renal, es importante destacar el valor de los leucocitos normales o aumentados, la hemoconcentración y eritrosedimentación acelerada en las FHSR. En la medida que se detecten y describan mayor número de casos de FHSR se podrá ir ajustando su descripción clínica y posiblemente se agreguen parámetros que alcancen diferencia significativa con la FHA.

TABLA 9. Estudio de Casos y Controles
9.1 Frecuencia de aparición de hallazgos de laboratorio anormales

Variables	FHSR		FHA		SFEI		FHSR vs FHA (p<)	FHSR vs SFEI (p<)
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Leucopenia	1/9	11.1	16/17	94.1	14/18	77.8	0.00004	0.001
Eritros. acelerada	5/8	62.5	0/12	0	7/14	50	0.003	0.82
Sed.urin. patol.	7/9	77.8	13/16	81.2	9/17	52.9	0.60	0.20
Proteinuria	9/9	100	13/17	76.5	3/18	16.7	0.15	0.00004
Cilindruria	7/9	77.8	3/16	18.7	2/17	11.8	0.006	0.001
Leucocituria	6/9	66.7	10/16	62.5	2/17	11.8	0.59	0.007
Hematuria	2/9	22.2	6/16	37.5	4/17	23.5	0.37	0.66
Células tipo viral *	4/9	44.4	8/16	50	6/17	35.3	0.55	0.48
Oliguria	1/7	14.3	7/17	41.2	2/17	11.8	0.21	0.66
Poliuria	4/7	57.1	7/17	41.2	4/17	23.5	0.39	0.13

FHSR = Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

FHA = Fiebre Hemorrágica Argentina

SFEI = Síndrome Febril de Etiología Indeterminada

Frec. = Frecuencia

* = En sedimento urinario

TABLA 9.2 Valores medios de variables de laboratorio

Variables	FHSR	FHA	SFEI	FHSR	FHSR
	n=9	n=17	n=18	vs FHA (p<)	vs SFEI (p<)
Valor máx leucoc/mm ³ .	10.233±4.057	4.580±2.354	4.497±1.746	0.0003	0.0002
Valor mín leucoc/mm ³ .	5.694±1.597	1.852±880	3.408±1.876	0.00007	0.01
Valor mín plaquetas/mm ³	45.000±17.421	63.764±21.879	117.888±45.879	0.001	0.0002
Días plaq bajas	5.0±2.3	4.6±2.5	1.6±1.9	0.78	0.001
Hto.máx.%	48±5.0	45±5.7	44±4.8	0.15	0.03
Hto.mín.%	36±2.6	41±3.8	41±4.4	0.004	0.008
Eritrosed/mm	11±6.7 #	4±1.8 *	10±7.5 @	0.01	0.82
Proteinuria máx.g/l	1.5±1.2	4.4±3.6	0.3±0.3	0.04	0.05
Creatinin máx.mg/l	19.7±10.5	12.9±3.4	11.5±1.9 !	0.04	0.01

n = 8 @ n = 14 * n = 12 ! = 17

FHSR = Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

FHA = Fiebre Hemorrágica Argentina

SFEI = Síndrome Febril de Etiología Indeterminada

La presencia de FHSR en Argentina y su similitud clínica con la FHA, señala la necesidad de tener en cuenta sólo las descripciones patológicas de la FHA en casos diagnosticados específicamente por pruebas virológicas.

Es necesario intentar el aislamiento del o los virus en nuestro país, así como la búsqueda de los reservorios. Por lo menos dos hantavirus se sospechan, uno productor de SPH y otro productor de FHSR, siendo el virus Seoul uno de los candidatos para la FHSR, por su distribución cosmopolita, por su reservorio (*Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*) y por la producción de cuadros clínicos moderados y el contacto urbano o suburbano de los enfermos.

Agradecimientos: A la Dra. Ana M. Ambrosio y Laura Riera por los datos de serología con los virus Junin y LCM. A la Dra. Ana M. Briggiler y a los diversos médicos de la sala de internación de pacientes con FHA que con su dedicación y confección sistemática de historias clínicas permitieron el análisis retrospectivo de este trabajo. A todos los bioquímicos del INEVH que contribuyeron con los análisis clínicos, especialmente en los grandes brotes de FHA. Al personal de las secciones de Serología, Virología, Análisis Clínicos y Cómputos por su colaboración técnica. A los Bancos de Sangre de los Hospitales de las localidades de San Nicolás y San Pedro por el envío de sueros de personas de la zona. Al Dr. James LeDuc del United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, Maryland, USA, por cedernos los reactivos no comerciales (Ag viral inactivado, Ag control, sueros positivos y negativos y Ac antiHantaan).

Summary

Retrospective detection of clinical infections caused by hantaviruses in Argentina

Hantavirus activity in rodents and human beings in Argentina has been known since the 1980's. In this study, we retrospectively investigated hantavirus infections among Argentine Hemorrhagic Fever (AHF) cases notified between 1987 and 1994, without virological confirmation. IgG and IgM antibodies to hantavirus were tested by ELISA. Among 1028 patients included in the study, we found 13 recent infections (1.26%) and 13 remote infections (1.26%). IgG antibodies determined in 745 healthy persons living in the same localities of recent infection cases, gave only one positive result (0.13%). Nine of the 13 recent infections had the clinical presentation of Hemor-

rhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS) while the other four were in the form of Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS). We performed a clinical and epidemiological comparison between the nine patients with FHSR and two paired control groups: one with confirmed AHF and the other with Febrile Syndrome of Undetermined Etiology (FSUE), which were negative for hantavirus, Junin and LCM. There were no differences between clinical signs or symptoms. Nevertheless, normal or high leucocyte counts, with thrombocytopenia, hemoconcentration, high creatinine levels and proteinuria in HFRS cases resulted useful for differential diagnosis. These results showed the coexistence of Junin virus and hantaviruses in the endemic area of AHF, and indicate the importance of including the infection with these viruses in the differential diagnosis of hemorrhagic fevers and respiratory distress syndromes of unknown etiology. The clinical variability found could be related to the presence of more than one hantavirus serotype in our country.

Bibliografía

1. World Health Organization. Haemorrhagic fever with renal syndrome: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1983; 61: 269-75.
2. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM et al. Antigenic and genetic properties of viruses linked to haemorrhagic fever with renal syndrome into a newly defined genus of Bunyaviridae. *Science* 1985; 227: 1041-4.
3. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137: 298-308.
4. Yanagihara R, Svedmyr A, Amyx HL et al. Isolation and propagation of nephropathia epidemica virus in bank voles. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 225-8.
5. Giglic A, Dimkovic N, Xiao SY et al. Belgrade virus: A new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J Infect Dis* 1992; 166: 113-20.
6. Sugiyama K, Morita C, Matsuura Y, Shiga S, Komatsu Y, Morikawa S, Kitamura T. Isolation of a virus related to hemorrhagic fever with renal syndrome from urban rats in a nonendemic area. *J Infect Dis* 1984; 149: 473.
7. Lee HW. Epidemiology. In: Lee HW, Dalrymple JM, (eds). *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome*. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hemorrhagic fever with renal syndrome) Institute for Viral Diseases, Korea University, 1989; 41-8.
8. Mc.Kee KT, LeDuc JW, Peters CJ. Hantaviruses. In: Belshe RB (ed). *Textbook of Human Virology*. St. Louis: Mosby Year Book, 1991; 615-32.
9. Lee PW, Amyx HL, Gajdusek DC, Yanagihara RT, Goldgaber D, Gibbs CJ, Jr. Partial characterization of Prospect Hill virus isolated from meadow voles in

- the United States. *J Infect Dis* 1985; 152: 826-9.
10. Yanagihara RT, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Traub R. Prospect Hill Virus: Serological evidence for infection in mammalogists. *N Engl J Med* 1984; 310: 1325-6.
 11. CDC Outbreak of acute illness-Southwestern United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 421-4.
 12. CDC Update: Outbreak of Hantavirus infection-Southwestern United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 477-9.
 13. CDC Update: Hantavirus Pulmonary Syndrome — United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 816-20.
 14. CDC Hantavirus Pulmonary Syndrome — United States, 1993. *MMWR* 1994; 43: 45-8.
 15. Rollin PE, Ksiazek TG, Elliott LH et al. Isolation of Black Creek Canal virus, a new hantavirus from *Sigmodon hispidus* in Florida. *J Med Virol* 1995; 46: 35-9.
 16. Song JW, Baek LJ, Gajdusek DC et al. Isolation of pathogenic hantavirus from white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*). *Lancet* 1994; 344: 1637.
 17. Weissenbacher M, Lee HW, Cura E, Segura E. Prevalencia de anticuerpos contra el virus Hantaan en habitantes de Argentina y países limítrofes. II Congreso Argentino de Virología. Córdoba 20-24 de octubre 1986.
 18. Weissenbacher M, Merani MS, Hodara VL, Lee HW. Hantavirus infection among laboratory personnel and experimental rodents in Argentina. Segunda Conferencia Internacional sobre el impacto de las enfermedades virales en el desarrollo de países de Latinoamérica y la región del Caribe, organizada por International Comparative Virology Organization and National Committee representing the Argentinian Society of Virology and the Argentinian Society of Microbiology. Mar del Plata, 20 al 26 de marzo 1988.
 19. Weissenbacher M, Merani MS, Hodara VL, deVillafañe G, Gajdusek DC, Chu YK, Lee HW. Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
 20. Maiztegui JI, Becker JL, LeDuc JW. Actividad del virus de la fiebre hemorrágica de Corea o virus muroide en ratas del puerto de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 871.
 21. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PFC, Rosa EST, Maiztegui JI. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hygiene*. 1985; 34: 810-5.
 22. Cortés J, Cacace ML, Seijo A, Parisi MN, Ayala LT. Distress respiratorio del adulto en Orán Salta. Primer Simposio Internacional de Infectología Pediátrica. Córdoba, 9 al 11 de mayo de 1994.
 23. Ambrosio AM, Enria DA, Maiztegui JI. Junin virus isolation from lympho-mononuclear cells of patients with Argentine Hemorrhagic Fever. *Intervirology* 1986; 25: 97-102.
 24. Damilano AJ, Levis S, Ambrosio AM, Maiztegui JI. Comparison of three methods for the serological diagnosis of Junin virus infections. IV International Conference of comparative Virology. 1982. Banff, Alberta, Canadá.
 25. Rowe WP, Pugh WE, Webb PA, Peters CJ. Serological relationships to the Tacaribe Complex of virus to Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *J Virol* 1970; 5: 289-92.
 26. Meegan JM, LeDuc JW. Serologic techniques for detection of hantavirus infection, related antigens and antibodies. In: Lee HW, Dalrymple JM (eds.) Manual of Hemorrhagic Fevers with Renal Syndrome. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hemorrhagic fever with renal syndrome) Institute for Viral Diseases, Korea University, 1989: 83-93.
 27. Chu YK, Rossi CA, LeDuc JW, et al. Serological relationships among viruses in the Hantavirus genus, family Bunyaviridae. *Virology* 1993; 198-204.
 28. LeDuc JW, Smith GA, Childs JE et al. Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. *Bull WHO* 1986; 64(1): 139-44.
 29. Duchin JS, Koster FC, Peters CJ et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 949-55.
 30. Le Duc JW, Lee WH. Clinical and epidemiologic sampling. In: Lee HW, Dalrymple JM eds. Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hemorrhagic fever with renal syndrome) Institute for Viral Diseases, Korea University. 1989; 49-57.

LA PORTADA

López, Cándido (1840-1902): **Naturaleza muerta, 1899.** Oleo sobre tela; 79,7 x 50,2 cm. Cortesía del Museo Nacional de Bellas Artes, Buenos Aires.

Para datos biográficos del autor, ver *Medicina (Buenos Aires)* 1988; 48: 112.