

EMERGENCIA DE LOS HANTAVIRUS EN LAS AMERICAS Y EN LA ARGENTINA

DELIA A. ENRIA

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

Las enfermedades febriles con manifestaciones hemorrágicas y renales eran desconocidas en el hemisferio occidental hasta la década de 1950, pero estaban ampliamente difundidas en oriente, como lo indica la larga lista de nombres con los que fueron conocidas (fiebre Songo, nefroso-nefritis hemorrágica, fiebre hemorrágica epidémica, fiebre hemorrágica de Corea, etc.). Una lectura detallada de la historia sugiere que estos virus ya se encontraban causando brotes en Eurasia desde principios de siglo y hay referencias que indican que podrían haber producido casos en China desde alrededor del Siglo X de nuestra era¹. Los científicos occidentales se ponen en contacto con estas infecciones cuando se producen más de 3000 casos entre las fuerzas de las Naciones Unidas durante el conflicto de Corea. Durante esa década, es mérito de Gadjusek² el haber relacionado estas enfermedades del lejano oriente de una elevada letalidad con una enfermedad más leve de los escandinavos, la nefropatía epidémica, proponiendo para estas patologías una etiología común. Finalmente, todas estas enfermedades se agruparon bajo el término de Fiebres Hemorrágicas con Síndrome Renal (FHSR)³.

En 1978, Ho Wang Lee *et al*⁴ aislan del pulmón del roedor *Apodemus Agrarius* el virus Hantaan, prototipo del género viral hantavirus. Los hantavirus pertenecen a la familia Bunyaviridae y constituyen dentro de ella un género particular ya que sus miembros se caracterizan por no tener un vector artrópodo establecido y por ser primariamente virus de roedores, a pesar de que se hayan comunicado otras especies animales susceptibles a la infección. La hipótesis científica más aceptada considera que derivan de un ancestro común y que han venido coevolucionando con las especies de roedores a las que infectan⁵.

Hasta 1993, los serotipos patógenos para el hombre aislados en el mundo incluían:

a) Hantaan, causante de FHSR severas en China, Rusia y Corea, con reservorio en el roedor *Apodemus Agrarius*;

b) Puumala, causante de FHSR leves en Europa, Rusia y Escandinavia, con reservorio principal en el roedor *Clethrionomys glareolus*⁶;

c) Seoul, causante de FHSR moderadas. Este es un virus de distribución mundial debido al carácter cosmopolita de su reservorio principal, el roedor *Rattus norvegicus*⁷;

d) Dobrava-Belgrado, que causa FRSR severas en los Balcanes, con reservorio en el roedor *Apodemus flavicollis*⁸.

Emergencia de los Hantavirus en los EE.UU.

El primer hantavirus aislado en el Continente Americano, específicamente en los EE.UU., fue el Prospect Hill. Su reservorio se estableció en el roedor *Microtus pennsylvanicus* y no ha sido asociado hasta la fecha con enfermedad humana⁹.

En 1993 se produce en los EE.UU. un brote de una enfermedad aguda febril, seguida de una insuficiencia respiratoria aguda con una elevada letalidad (70%). Esta insuficiencia respiratoria se presentó en individuos previamente sanos y su etiología no pudo encontrarse entre las causas previamente conocidas para este tipo de síndromes¹⁰. Las investigaciones permitieron inicialmente asociar serológicamente al agente etiológico de la enfermedad con antígenos de los hantavirus previamente conocidos. Posteriormente, se llegó a la identificación molecular y al aislamiento de un nuevo miembro de este género viral: el virus Sin Nombre^{11, 12}. A esta nueva enfermedad se la denominó Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH). El reservorio del virus Sin Nombre se identificó en el *Peromyscus maniculatus*, un roedor ampliamente distribuido en los EE.UU., Canadá y México¹³.

La hipótesis de la coevolución de los hantavirus y sus roedores reservorios previamente mencionada es la que permite hoy explicar la causa de esta diferente presentación clínica. Dentro del Orden Rodentia, familia Muridae, las especies de roedores de las subfamilias

 Dirección postal: Dra. Delia A. Enría, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui, Monteagudo 2510, 2700 Pergamino, Argentina.

Arvicolinae y Murinae portarían virus capaces de causar en el hombre FHSR y los roedores de la subfamilia Sigmodontinae serían reservorios de virus productores de SPH.

Hasta agosto de 1997 se han confirmado en los Estados Unidos 172 casos de SPH, distribuidos en 28 estados. Se han identificado en ese país otros genotipos causantes del SPH, que incluyen: New York, con reservorio en *Peromyscus leucopus*; Black Creek Canal, con reservorio en *Sigmodon hispidus* y Bayou, con reservorio en el roedor *Oryzomys palustris*¹³. Las investigaciones retrospectivas permitieron identificar casos que habían ocurrido previamente a 1993, con el más antiguo confirmado en la década de 1950.

Situación en el resto de las Américas

La situación general de los países de las Américas en relación a los hantavirus puede resumirse en dos categorías:

1) Países en los que se han confirmado casos humanos de infecciones por hantavirus, que incluyen: Canadá, Estados Unidos, Brasil, Paraguay, Uruguay, Chile y Argentina. En Brasil la enfermedad se identifica a consecuencia de un brote ocurrido en la localidad de Jucituba en 1993¹⁵. En Paraguay es también la ocurrencia de un brote en una comunidad menonita en 1995 el que detecta la ocurrencia del SPH¹⁶. Uruguay y Chile detectaron casos autóctonos con el apoyo laboratorial de la Argentina. En todo el continente, la cantidad de casos confirmados ya ha superado los 300.

2) Países en los que hay identificación de virus en roedores, o evidencias serológicas de actividad de los hantavirus en roedores o en humanos, que incluyen: México, Costa Rica, Colombia, Venezuela, Perú y Bolivia.

Emergencia de los hantavirus en la Argentina

La actividad de los hantavirus en la Argentina ya era conocida desde la década de 1980. En roedores silvestres, dos grupos de investigadores habían comunicado presencia de antígenos o de anticuerpos¹⁷⁻¹⁹. También se habían detectado anticuerpos en roedores experimentales¹⁹. En humanos, se había informado la presencia de anticuerpos en personas y laboratoristas sanos^{19, 20}.

Estas evidencias de la actividad viral llevaron a diseñar una estrategia de identificación de casos tendientes a buscar las infecciones por hantavirus dentro del contexto de las patologías que constituyen su diagnóstico diferencial o bien dentro de los grandes síndromes donde podrían permanecer no diagnosticadas. Esta estrategia se fue adaptando a los nuevos descubrimientos y consistió en centrar la búsqueda de casos entre:

A) notificados para Fiebre Hemorrágica Argentina, negativos por el laboratorio virológico para Virus Junin y de la coriomeningitis linfocitaria (LMC);

B) casos con diagnóstico clínico de leptospirosis, sin confirmación etiológica;

C) insuficiencias renales agudas de etiología desconocida;

D) insuficiencias respiratorias agudas de etiología desconocida en individuos previamente sanos.

Con esta estrategia fue posible establecer las tres áreas que hoy consideramos endémicas para la enfermedad en nuestro país: central, norte y sur.

En la zona central, las primeras acciones se realizaron dentro del contexto del Programa Nacional de Lucha contra la Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA). Este Programa funciona en las cuatro provincias que integran la zona endémica (Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y La Pampa), tiene un registro completo de los casos notificados y confirmados desde 1978 y reúne información parcial desde 1965. Los pacientes notificados como FHA son estudiados para realizar el correspondiente diagnóstico virológico de infección por virus Junin (JUN) y también para detectar infección por virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCM), otro arenavirus con actividad en la región. Todos los años, un porcentaje variable (30-50%) de los casos notificados no se confirma virológicamente como infecciones por JUN o LCM. Para investigar retrospectivamente la infección clínica por hantavirus, se estudiaron 1028 sueros de estos pacientes asistidos entre 1987 y 1994. Entre éstos fue posible detectar 13 infecciones agudas por hantavirus y 13 infecciones remotas. Se consideró infección aguda a los casos con anticuerpos IgM, en algunos de los cuales también fue posible demostrar seroconversión para IgG. Los casos considerados infecciones remotas sólo presentaron anticuerpos IgG sin seroconversión en anticuerpos IgM²¹. El caso más antiguo confirmado hasta la fecha en la región ocurrió en el año 1987.

A partir de 1994, los enfermos se empezaron a diagnosticar prospectivamente, utilizando los criterios A, B y D de la estrategia de identificación de infecciones por hantavirus. La estrategia de búsqueda entre las insuficiencias renales agudas de etiología desconocida no arrojó resultados positivos, pero ha sido insuficientemente explorada.

La segunda zona que se establece como endémica para las infecciones por hantavirus es la denominada región norte. En Orán, provincia de Salta, los médicos locales informaron durante la década de 1980 la ocurrencia de casos de insuficiencia respiratoria de etiología desconocida. Las numerosas investigaciones realizadas no permitieron originalmente establecer la causa de lo que se denominó Distrés Respiratorio de Orán. A inicios de la década de 1990, se descubre que parte de los pacientes agrupados bajo este síndrome tenían como

agente etiológico a *Leptospiras*²². El estudio prospectivo y retrospectivo de sueros correspondientes a 22 enfermos asistidos entre 1991 y 1995 mostró presencia de anticuerpos IgM antihantavirus en 18 (18/22 = 82%), estableciendo a los hantavirus como agentes etiológicos de otro grupo de pacientes agrupados dentro del Distrés Respiratorio de Orán.²³

La última zona que se incorpora como endémica es la región sur. Allí se confirma la ocurrencia de casos de SPH a partir de un brote familiar, ocurrido entre marzo y abril de 1995, en el que dos de los tres afectados mueren. Durante la investigación del brote fue posible establecer retrospectivamente la ocurrencia de casos compatibles con SPH en la región desde al menos fines de la década de 1980²³.

Comentarios y conclusiones

La amplia distribución geográfica de los hantavirus en las Américas, con más de 300 casos confirmados en siete países, hace suponer que a medida que se mejore el reconocimiento de estos síndromes y el acceso al diagnóstico laboratorial en la región, el resto de los países de este continente también estarán confirmando infecciones por hantavirus.

El reconocimiento de la ocurrencia de la enfermedad ha sido más rápido en los sitios en los que se han presentado brotes o donde los casos han aparecido en conglomerados.

La forma clínica de presentación predominante en este continente sería como SPH, considerando las especies de roedores prevalentes. Sin embargo, la distribución mundial del roedor *Rattus norvegicus* y por lo tanto de su hantavirus asociado, el Seoul, sugiere que también deberíamos diagnosticar infecciones por hantavirus presentándose con FHSR.

Un interrogante a contestar se refiere a si esta emergencia de las hantaviriosis representa un real incremento en la incidencia de la enfermedad o si es el artefacto de un mejor reconocimiento y de la posibilidad de la confirmación laboratorial. La respuesta al segundo interrogante es obviamente positiva, tal como la demuestra la identificación retrospectiva de casos. Sin embargo, también se perfilan las primeras evidencias indicativas de un real incremento en la incidencia de estas infecciones en la región.

Otra pregunta que habitualmente surge es la referida a las causas de la emergencia de estas enfermedades. La respuesta a estos interrogantes requiere del diseño de estudios interdisciplinarios, que abarquen períodos relativamente largos y que contemplen aspectos de la ecología viral, de la ecología de los roedores y de la ecología humana, para permitir el análisis científico de

las diferentes variables que en su interacción determinan que los humanos contraigan la enfermedad.

Bibliografía

1. McKee K, LeDuc J, Peter C. Hantavirus. In: Belshe RB, Belshe RD, editores. Textbook of human virology. St. Louis: Mosby Year Book 1991: 615-32.
2. Gajdusek DC. Virus hemorrhagic fevers. Special reference to hemorrhagic fever with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever) *J Pediatr* 1962; 60: 841-57.
3. World Health Organization. Haemorrhagic fever with renal syndrome: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1983; 61: 269-75.
4. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137: 298-308.
5. Plyusnin A, Vapalahti O, Vahery A. Hantaviruses: Genome structure, expression and evolution. *J Gen Virol* 1996; 77: 2677-87.
6. 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.
7. Sugiyama K, Morita C, Matsuura Y, et al. Isolation of a virus related to hemorrhagic fever with renal syndrome from urban rats in a nonendemic area. *J Infect Dis* 1984; 149: 473.
8. 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.
9. Lee PW, Amyx HL, Gajdusek DC, et al. Partial characterization of Prospect Hill virus isolated from meadow voles in the United States. *J Infect Dis* 1985; 152: 826-9.
10. Peters CJ, Butter JC. Hantaviruses and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19: 387-95.
11. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-7.
12. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 117-23.
13. Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1994; 169: 1271-80.
14. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3: 95-104.
15. Zaparoli MA, Iversson LB, Rosa MD et al. Investigation on case contacts of human disease caused by Hantavirus in Juquitiba. State of Sao Paulo, Brasil. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: Abstr: 439.
16. Williams RT, Bryan RT, Mills J, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome among Mennonite colonies in western Paraguay. *Am J Trop Med Hyg* 1997 (en prensa).
17. 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.
18. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, et al. Isolation of a Hantaan related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 810-5.

19. Weissenbacher M, Merani MS, Hodara VL, et al. Hantaviruses infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
20. Weissenbacher M, Cura E, Segura E, et al. Serological evidence of human hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 17-22.
21. Parisi MN, Enría DA, Pini NC, Sabattini MS. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
22. Cortés J, Cacace ML, Seijo A, et al. Distress respiratorio del adulto en Orán, Salta. Primer Simposio Internacional de Infectología Pediátrica. Córdoba 9 a 11 de mayo de 1994.
23. Levis SC, Briggiler AM, Cacace ML, et al. Emergence of Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1995; (Suppl) 53; 233.

LA PORTADA

Hugo Alberto Sbernini. **Figuras**. Acrílico sobre tela; 1,80 x 2,02 m.
Primer Premio Salón Anual Manuel Belgrano, 1973.
Cortesía del Museo de Artes Plásticas Eduardo Sívori,
Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.