

7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS (61)

7.1 PERÍODO DE INCUBACIÓN

Son pocos los casos que han mostrado exposiciones claramente definidas en tiempo y lugar. El período típico de incubación de enfermedades por otros hantavirus es de una a cuatro semanas, a pesar de que la FHSR por virus Hantaan, al parecer tiene un período de incubación que llega a las seis semanas. En los Estados Unidos, en un intento de definir el período de incubación del virus que causa el SPH, se identificaron ocho casos con exposiciones perfectamente definidas y aisladas. Los hallazgos sugirieron un período de incubación que varió de 9 a 35 días desde el momento de infección probable hasta que comenzaron los síntomas (J. Young, comunicación personal). En siete de los ocho casos revisados, el período de incubación fue de 9 a 24 días.

7.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la exposición a aerosoles y el depósito del virus en plano profundo del pulmón, comienza la infección. Surge un período virémico con infección extensa del endotelio pulmonar. El comienzo de los síntomas coincide con el de la respuesta inmunitaria, que puede disminuir la excreción de virus y sugerir que el proceso patológico por sí mismo es de origen inmunitario.

La enfermedad se divide en cuatro fases: febril, cardiopulmonar, de diuresis y de convalecencia (62). La primera fase o prodrómica, en forma típica dura de tres a cinco días (límites de 1 a 12 días), y es idéntica a otros pródromos virales (63). Se caracteriza por fiebre, mialgias, escalofríos, astenia, mareos, cefaleas, anorexia, náuseas con o sin vómitos, dolor abdominal y diarrea. El dolor del vientre puede ser lo suficientemente intenso para remedar apendicitis o pielonefritis. Raras veces en el SPH en América del Norte se advierte hiperemia conjuntival, en tanto que la congestión facial aparece a menudo en los casos de SPH en la Patagonia, en América del Sur. Por lo común no aparecen manifestaciones de ataque de las vías respiratorias superiores, tales como faringitis,

rinorrea, sinusitis y dolor de oídos. En la exploración física, a veces se detectan estertores o signos de derrame pleural. En los comienzos del pródromo no se han señalado manifestaciones como tos, taquipnea y disnea con el ejercicio, pero aparecen en una etapa ulterior y anticipan el comienzo del edema pulmonar, la segunda fase.

La hipotensión y el edema pulmonar pueden evolucionar en forma rápida en un lapso de 4 a 24 horas. La frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto es un indicador sensible pero inespecífico del comienzo del edema pulmonar en casos de SPH. El inicio del edema pulmonar se manifiesta en las radiografías de tórax, con la aparición de líneas de Kerley B, manguitos peribronquiales y líquido alveolar-intersticial en los segmentos basales del pulmón (64). En este punto se manifiesta la hipoxemia, con una saturación de oxígeno de la hemoglobina menor de 95% a nivel del mar, y menos de 90% a 2000 metros o más por arriba del nivel del mar. El edema pulmonar no tiene origen cardíaco, como lo indican las presiones capilares pulmonares normales que se miden con el catéter de Swan-Ganz y también el tamaño normal del corazón que se ve en las imágenes radiográficas (65, 66). El incremento extraordinario de la permeabilidad de los capilares pulmonares ocasiona edema pulmonar, en el que el líquido tiene abundantes proteínas; los individuos en estado muy grave pueden necesitar la extracción de un litro de líquido seroso por hora, de sus vías respiratorias, por medio de aspiración. El choque puede manifestarse en la forma de hipotensión y acompañarse a menudo de oliguria y delirio. La hipovolemia resultante del paso de líquido de la sangre circulante a los planos intersticiales del pulmón y a los espacios aéreos contribuye a la hipotensión arterial; sin embargo, casi todos los enfermos también muestran depresión grave del miocardio (65). Los pacientes en estado muy grave pueden tener índices cardíacos menores de 2,2 (litros/minuto)/m².

La diuresis espontánea define el comienzo de la fase de diuresis. Esta tercera fase de la enfermedad se caracteriza por la eliminación rápida del líquido del edema pulmonar, y la resolución de la fiebre y del choque. La

convalecencia se extiende por las dos semanas a los dos meses siguientes. La recuperación al parecer es completa, pero son necesarios estudios formales de función pulmonar y otros parámetros clínicos.

En América del Sur se han descrito otros aspectos clínicos como complicaciones hemorrágicas (por ejemplo petequias, que no se observan en América del Norte), y manifestaciones renales (46). El SPH también ha aparecido en niños, característica poco frecuente en América del Norte (40).

7.3 DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los hallazgos hematológicos pueden ser notables en casos de SPH (62, 67). En la infección por el VSN, al ser hospitalizado el enfermo el recuento leucocítico puede ser normal o haber aumentado (mediana, 10 400 células/mm³; límites de 3100 a 65 300 células/mm³), y por lo común aumenta a cifras extraordinariamente altas (mediana de valores máximos, 26 000 células/mm³ con límites de 5600 a 65 300 células/mm³). Se han observado valores semejantes con otros virus. Se advierte neutrofilia absoluta y linfopenia relativa. Además de las formas "en banda" inmaduras, en la sangre casi siempre se detectan las formas más indiferenciadas de la serie mieloide, como los mielocitos y los promielocitos. Entre los linfocitos circulantes hay células mononucleares notables cuyos citoplasmas se tiñen de azul intenso con el colorante Giemsa y que miden más de 18 micras de diámetro. Dichos inmunoblastos aparecen en unas cuantas infecciones de otra índole diferentes del SPH y de la FHSR, y surgen en la circulación junto con el comienzo del edema pulmonar. En casi todos los casos se detecta trombocitopenia, con un número de plaquetas menor de 150 000 células/mm³ y, en casos raros, puede disminuir a 20 000 trombocitos/mm³. La disminución de las plaquetas es la primera anomalía que aparece en la sangre periférica, a menudo de dos a tres días antes de comenzar el edema pulmonar, y puede usarse para detectar fiebres indiferenciadas e investigar SPH cuando los datos del interrogatorio aportan pistas epidemiológicas apropiadas.

El aumento de los niveles de creatinina y de nitrógeno ureico sanguíneo refleja la magnitud del choque y de la hipovolemia. En casi todos los casos se identifican a veces proteinuria y hematuria microscópica. Los individuos infectados por los virus Bayou, Black Creek Canal y Andes, pueden tener como manifestación más notable insuficiencia renal e incluso necesitar hemodiálisis (17, 45, 68 y Lazaro, comunicación personal). En todos los casos aumentan los niveles de enzimas hepáticas, pero

rara vez rebasan concentraciones cinco veces mayores del límite superior de lo normal, y no se observa hiperbilirrubinemia. En raras ocasiones se presenta insuficiencia de múltiples órganos, como la que se manifiesta en la sepsis o en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda postraumática del adulto. No se ha descrito, con el ataque de ninguno de los virus de SPH, un cuadro patológico específico de dichos órganos y sistemas, pero la experiencia y las definiciones para la vigilancia son limitadas.

A diferencia de la FHSR, la coagulopatía en el SPH suele ser subclínica. Sin embargo, casi todos los enfermos muestran manifestaciones de coagulopatía en la que se advierte prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. La aparición de dímeros D circulantes es rara, y los niveles de fibrinógeno son menores de 200 mg/decilitro.

7.4 IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE CASOS

Los clínicos deben considerar la posibilidad de que exista el síndrome pulmonar por hantavirus en personas con fiebre y mialgias (particularmente de grupos de grandes músculos, como los de los hombros, los muslos y la zona baja del dorso). La adición de trastornos de las vías gastrointestinales (como náuseas, vómitos y dolor abdominal) debe intensificar las sospechas del clínico y hacer que investigue la posibilidad de exposiciones a roedores. La taquipnea es un signo importante y puede aparecer hipotensión. La ausencia de algunos signos y síntomas permite a veces diferenciar entre el SPH y otros síndromes virales agudos: en el SPH, casi nunca surgen erupciones, conjuntivitis, sinusitis, otitis, rinorrea, faringitis exudativa y artritis (63). Entre las pruebas iniciales de laboratorio en casos sospechosos se incluirán oximetría de pulsos, radiografía de tórax y hematimetría completa. La posibilidad de SPH es grande en personas con datos compatibles de la historia clínica, además de una cifra de saturación de oxígeno menor de 90%, aparición de infiltrados intersticiales u otros signos de edema pulmonar en las imágenes de las radiografías de tórax, y trombocitopenia, en particular si esta se acompaña de leucocitosis con desplazamiento a la izquierda, e incremento del valor hematocrito.

En el comienzo del edema pulmonar, casi todos los pacientes muestran trombocitopenia, serie mieloide con desplazamiento a la izquierda e inmunoblastos. Esta tríada de signos hematológicos es lo suficientemente sensible y específica en el diagnóstico, para emprender la transferencia del paciente a una unidad de cuidados y tratamiento intensivos (véase la sección 7.6). Antes de

que comiencen los signos y los síntomas de choque o edema pulmonar, no está presente la triada mencionada en el frotis de sangre periférica. Por esta razón, para despertar la sospecha de SPH inminente, el clínico debe recurrir a la combinación de tres factores: datos epidemiológicos que lo orienten hacia la posible exposición del enfermo; las manifestaciones señaladas de fiebre y mialgia, y trombocitopenia. El SPH totalmente florido es una enfermedad característica, pero ninguna combinación de síntomas ha sido lo suficientemente sensible o específica para diferenciar sus etapas iniciales en presencia de otras infecciones pulmonares (63); ello obliga al clínico a que persista en sus sospechas hasta descartar el síndrome pulmonar por hantavirus. Una vez que se han acumulado pruebas suficientes de la presencia del SPH, habrá que transportar inmediatamente al paciente a una unidad con experiencia en cuidados cardiopulmonares intensivos, porque el ingreso rápido en ella puede salvarle la vida. Sin embargo, la decisión de transferir al paciente debe compararse con el inicio rápido de hipoxemia y los medios disponibles en la localidad para la evaluación médica. En todas las zonas en que se hayan detectado casos de SPH o se sospeche su presencia, la investigación clínica activa para diagnosticar en forma definitiva el SPH debe realizarse en todas las personas con un cuadro febril inexplicado y con factores de riesgo epidemiológico (véase la Figura 2).

7.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son muchas las entidades que intervienen en el diagnóstico diferencial antes de la identificación de la infección por hantavirus por técnicas serológicas. Entre las más frecuentes están la neumonía bilateral con sepsis; el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA) que complica infecciones sistémicas; el traumatismo y otros cuadros que pueden ser letales, y el síndrome de sepsis complicado por coagulación intravascular diseminada (CID) o toxicidad por alcohol. En los comienzos, el SPH puede ser confundido con diversas infecciones enzoóticas propias de las regiones rurales de América del Norte, en particular cuando existe trombocitopenia; entre ellas se cuentan la peste, la tularemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o tífus murino, la ehrlichiosis granulocítica o monocítica, la leptospirosis, la fiebre recurrente por *Borrelia hermsii* y la infección aguda por parvovirus. En América Latina, otras posibilidades diagnósticas incluyen el dengue, el dengue hemorrágico y las infecciones por arenavirus (virus Junín, Machupo, Sabia y Guanarito). Si es intenso el dolor del vientre o del dorso, hay que considerar otros diagnósti-

cos posibles, como pielonefritis, apendicitis y absceso abdominal, o infección de las vías genitales femeninas.

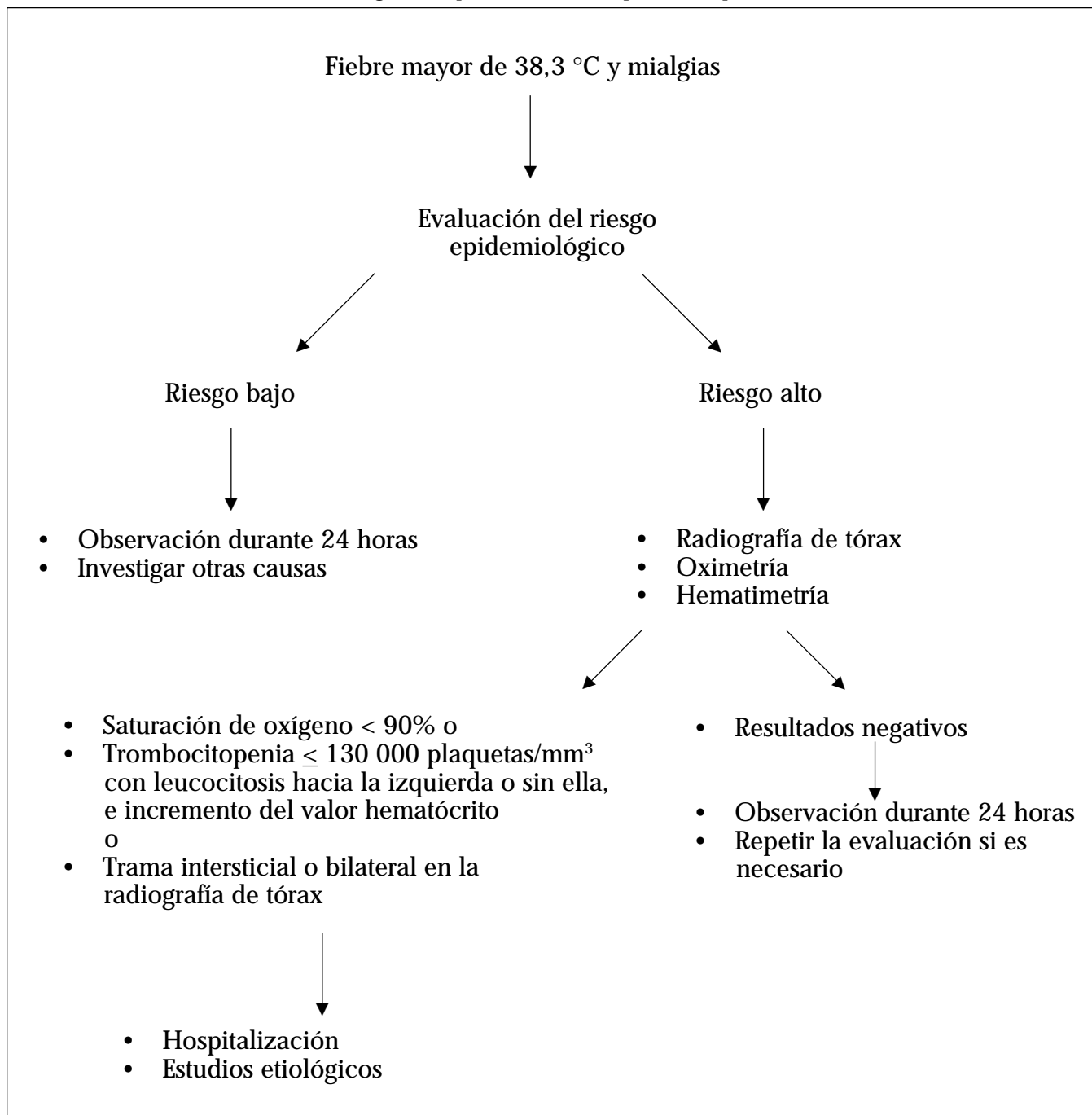
7.6 DIAGNÓSTICO POR ESTUDIOS DE LABORATORIO

El método más práctico para el diagnóstico en el laboratorio de infección por hantavirus en los humanos es la detección de anticuerpos IgM en muestras de suero de casos agudos utilizando la técnica ELISA de captura de IgM. Casi todos los pacientes con SPH confirmado tienen un nivel de IgM demostrable en la primera o la segunda muestras de suero obtenidas después de la hospitalización. Si bien se puede recurrir a la técnica ELISA para detectar anticuerpos IgG y así confirmar el diagnóstico, es necesario obtener dos muestras de suero con una diferencia de dos a tres semanas para advertir los títulos crecientes de los anticuerpos IgG. Los resultados de las pruebas pueden conocerse en el término de horas después de que el laboratorio recibió la muestra. Entre los métodos serológicos menos utilizados para el diagnóstico de infecciones por hantavirus están el de inmunofluorescencia y de aglutinación de partículas (69).

La detección inicial de SPH se realizaba por uso del antígeno hantaviral heterólogo (70). Una medida adoptada en el brote de 1993 en los Estados Unidos fue la producción de un antígeno recombinante más sensible de la nucleocápside del virus Sin Nombre, que se utiliza ampliamente en todo el continente americano en técnicas ELISA para detectar infecciones por hantavirus del Nuevo Mundo. En fecha reciente se han producido otros antígenos recombinantes como los de la nucleocápside del virus Andes. Debido a la posibilidad de que surjan reacciones cruzadas con estos antígenos, no discriminan entre especies muy afines de hantavirus.

En casos mortales cabe recurrir al estudio de tejido fresco congelado, tejido fijado y sangre para confirmar el diagnóstico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RCP-TI), inmunohistoquímica o técnicas ELISA, respectivamente. En la realización de RCP-TI subsecuentes en sujetos seropositivos escogidos se recomienda también obtener coágulos de las muestras iniciales de sangre en todos los casos sospechosos. La RCP-TI es una técnica de diagnóstico molecular dirigida a regiones específicas del genoma viral y se la realiza únicamente en laboratorios de investigación escogidos; no se recomienda su uso para el diagnóstico corriente, pero es útil para definir el genotipo viral, buscar nuevos virus y realizar algunos estudios epidemiológicos. La inmunohistoquímica es una técnica particularmente adecuada para el diagnóstico

FIGURA 2. Algoritmo para el síndrome pulmonar por hantavirus.



retrospectivo. Rara vez se han observado inclusiones virales en células del endotelio capilar pulmonar, por medio de microscopía electrónica.

En ocasiones, en el término de tres a nueve días de haber comenzado la enfermedad se han aislado del suero o de la sangre completa de un paciente algunos hantavirus del Viejo Mundo. Sin embargo, la propagación de los hantavirus es difícil y no constituye un método diagnóstico recomendable (71).

7.7 PATOGENIA

La patogenia del SPH se relaciona con una anomalía profunda en la permeabilidad vascular. El síndrome de fuga capilar se limita prácticamente a los pulmones y en la serie de radiografías de tórax se observa en forma precisa el comienzo rápido de edema pulmonar difuso, bilateral, intersticial, y más tarde alveolar (64). Hay también datos de que la insuficiencia del miocardio es un componente importante del síndrome de choque observado (65).

En el estudio macroscópico post mortem se advierte edema masivo de los pulmones, pero los análisis microscópicos identifican escasa necrosis. Se observan membranas hialinas en número corto o moderado, neumocitos intactos y escasos neutrófilos (67). Sin embargo, hay infiltración intersticial por linfocitos T y macrófagos activados (72). Los datos anteriores son diferentes de los del típico síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y de muchas neumonías. Los antígenos hantavirales se detectan más bien en células endoteliales, y hay ataque importante de estas últimas en los pulmones. En diversas partes del cuerpo se observan cantidades menores del antígeno en células endoteliales dispersas, y también hay afectación ocasional de macrófagos, miocitos y otros muchos tipos celulares.

A diferencia de enfermedades como las fiebres hemorrágicas sudamericanas, en el curso clínico del SPH aparecen en fase temprana anticuerpos circulantes que suelen corresponder al deterioro del paciente y no a mejoría (73, 74). Por esa razón, se piensa que los trastornos de la permeabilidad vascular son mediados por mecanismos inmunológicos, tal vez influidos netamente por las células T que infiltran los pulmones.

7.8 TRATAMIENTO

No se cuenta con una terapia eficaz antiviral contra el SPH, aunque el fármaco ribavirina ha disminuido la mortalidad por FHSR (75). El tratamiento abierto con ribavirina no tuvo efecto notable en un número limitado

de pacientes con SPH, y en los Estados Unidos está en marcha un ensayo clínico con testigos y placebo. Al no contar con una farmacoterapia probada y ante la evolución rápida del SPH, el tratamiento clínico eficaz depende mayormente de la administración cuidadosa de soluciones, la vigilancia hemodinámica y el apoyo ventilatorio. Las respuestas terapéuticas al choque en pacientes con SPH deben ser orientadas por el conocimiento de la fisiopatología básica del trastorno, es decir, la filtración profunda de capilares pulmonares en presencia de disfunción primaria de bomba del miocardio.

Entre los protocolos experimentales usados para tratar a pacientes en estado grave con SPH están la oxigenación con membrana extracorporeal (OMEC) y la inhalación de óxido nítrico. La experiencia con los dos métodos experimentales es muy escasa en el tratamiento de pacientes con SPH, y se ha recurrido a ellos como terapia de último recurso. No existen datos clínicos sobre la eficacia de administrar plasma inmune para tratar a los pacientes con SPH. Si bien esta última terapia ha sido eficaz contra la fiebre hemorrágica argentina (FHA), las diferencias en la respuesta inmunitaria y la fisiopatología entre la FHA y el SPH sugieren que probablemente no sea eficaz contra el SPH.

La terapia antiviral con un fármaco como la ribavirina tal vez sea más eficaz, si se emprende en pacientes identificados en un punto muy temprano de la fase prodrómica. Estos pacientes deben ser contactos muy cercanos de un caso confirmado de SPH (en promedio, 10% de los casos de ataque por hantavirus ocurren en grupos, independientemente de la posibilidad de transmisión interhumana del virus Andes) o personas con un elevadísimo riesgo de exposición. Es importante elaborar protocolos que permitan la realización de estudios controlados del tratamiento antiviral temprano y expectante, antes de practicar pruebas de laboratorio. En la Argentina se cuenta con un protocolo de ese tipo, que puede solicitarse a manera de formato.¹ En el caso de cualquier método o terapéutica nuevos, se recomienda la realización de estudios controlados.

7.8.1 Tratamiento inicial del SPH en la sala de urgencias y durante el transporte

El tratamiento inicial en el período de observación debe incluir medidas sintomáticas y de sostén, como el control de la fiebre y el dolor con paracetamol (es mejor

¹ Para obtener información puede dirigirse a la Dra. Delia Enría, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, Monteagudo 2510, 2700 Pergamino, Argentina. Tel: (54-477) 29712/14. Fax: (54-477) 33045. E-mail: enria@inevh.sld.arg.

no utilizar aspirina), antieméticos y reposo en cama. El período de observación puede transcurrir en un centro de atención primaria; sin embargo, ante la fuerte sospecha de SPH según el algoritmo propuesto para el SPH (Figura 2), habrá que transferir inmediatamente al paciente a una sala de urgencias.

El tratamiento en la sala de urgencias debe orientarse a conservar la presión arterial y la oxigenación, en tanto se organiza el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos (UCI). Si el enfermo es llevado en estado de choque a la sala de urgencias, la tasa de letalidad es superior a 80%, en tanto que es de 10% si el paciente no tiene choque en ese momento, lo cual denota la importancia del choque cardíaco como causa de defunción. Algunos pacientes pueden necesitar de uno a dos litros de soluciones debido a vómitos y diarrea, pero no hay que olvidar que el exceso de líquidos exacerbará el edema pulmonar sin mejoría correspondiente en el gasto cardíaco. A veces es necesario utilizar en fase temprana agentes inotrópicos (véase la sección 7.8.2), según la posibilidad de vigilar la respuesta al tratamiento. Ante el comienzo rápido del edema pulmonar, la hipoxemia puede mostrar deterioro en un lapso de pocas horas, y por ello se prefiere la vigilancia continua de la oxigenación por oximetría de pulsos.

7.8.2 Tratamiento en la unidad de cuidados intensivos

La vigilancia minuciosa de la oxigenación es de extraordinaria importancia para emprender en forma oportuna la intubación y la ventilación mecánica cuando sean necesarias (cuando PAO_2/FIO_2 disminuye a menos de 150). Por lo común se conserva el aporte de oxígeno hasta que el índice cardíaco disminuye a menos de 2,2 (l/min)/ m^2 . En aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes, se necesita ventilación mecánica por un lapso típico de cinco a siete días. Los pacientes con esta infección viral muestran un deterioro tan rápido que habrá que introducir un catéter de Swan-Ganz tan pronto esté justificado sobre bases clínicas. Se utilizan soluciones intravenosas de cristaloides para conservar una presión capilar baja (de 8 a 12 mmHg) compatible con índices cardíacos satisfactorios (índice cardíaco $> 2,2$ (l/min)/ m^2). En estos pacientes se utilizarán agentes inotrópicos como dobutamina, dopamina y noradrenalina desde los comienzos de la reanimación, en comparación con casos comunes, en vez de usarlos por vía endovenosa continua. No se recomienda utilizar diuréticos con acción en

asa, como la furosemida, porque se perderán de la sangre circulante sodio y agua antes de eliminarlos de los compartimientos alveolar e intersticial del pulmón, lo que exacerbará la hipotensión. Por lo común no se necesitan transfusiones eritrocíticas para conservar el aporte de oxígeno, salvo que la concentración de hemoglobina sea menor de 8,5 a 10 g/dl. La trombocitopenia no ha obligado a realizar transfusiones de plaquetas. Hasta la fecha, no hay pruebas de que las dosis farmacológicas de corticosteroides sean beneficiosas en el tratamiento del SPH. Las arritmias, en particular cualquier episodio de disociación electromecánica, conllevan mal pronóstico y hay que tratarlas en forma intensiva. En las infecciones por el virus Sin Nombre rara vez hay insuficiencia renal y necesidad de hemodiálisis, aunque se señaló su empleo en dos casos de SPH por virus Andes en la región meridional de la Argentina y Chile. Si está disponible, debe considerarse la oxigenación con membrana extracorporal (un método experimental), en caso de que el nivel de lactato sérico rebase 4 mmol/litro y el índice cardíaco sea menor de 2,2 (litro/min)/ m^2 .

Ante las innumerables entidades que deben tomarse en consideración en el diagnóstico diferencial, todo paciente debe ser tratado de los cuadros más frecuentes, como la sepsis. Conviene recurrir a un antibiótico de amplio espectro, como la ceftriaxona o la ampicilina-sulbactama intravenosas y usar doxiciclina para combatir la rickettsiosis, la ehrlichiosis, la peste y la tularemia, hasta que se confirme la presencia del SPH o se establezca otro diagnóstico.

7.8.3 Tratamiento en las zonas rurales

En las zonas rurales sin acceso a instalaciones de cuidados intensivos, el tratamiento de los pacientes debe orientarse a conservar su presión arterial y oxigenación. Además, conviene administrar antibióticos de amplio espectro, como se ha sugerido en la sección 7.8.2, hasta que se confirme el SPH o se establezca otro diagnóstico. Se usarán con gran cautela las soluciones intravenosas de cristaloides para no exacerbar el edema pulmonar. Se recomienda conservar el equilibrio hídrico y administrar soluciones de repuesto con arreglo a los volúmenes perdidos. En caso de choque, será necesario usar inotrópicos como la dobutamina o la dopamina, incluso si no se practica vigilancia cardiovascular. En la fase temprana habrá que administrar también oxígeno, y se puede utilizar una mascarilla sin reinhalación para asegurar una concentración de 100% de oxígeno.