

CASO CLÍNICO

Primer caso de síndrome cardiopulmonar por hantavirus secundario a mordedura de ratón

CLAUDIO MERINO A.*, ANGÉLICA ARIAS A.* y CONSTANZA CASTILLO H.**

FIRST CASE OF HANTAVIRUS CARDIOPULMONARY SYNDROME OCCURRING AFTER A RODENT BITE

*We describe the first case of Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) occurring after a rodent bite. A student was bitten when he was manipulating a trap in which an **Oligoryzomys longicaudatus** was trapped. Fourteen days later he developed moderate HCPS. He needed supplemental oxygen, but he did not need mechanical ventilation nor vasoactive drugs treatment. The hemodynamic condition was monitored utilizing the Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO) computer. The transcadiopulmonary thermodilution technique is less invasive than the pulmonary arterial catheter, and allows the measurement of the extravascular lung water index. This index seems to be helpful in the management of moderate HCPS. We describe the epidemiological data, clinical features, hemodynamic condition and treatment of this patient.*

Key words: Hantavirus cardiopulmonary syndrome, rodent bite, extravascular lung water, transcadiopulmonary thermodilution technique.

RESUMEN

*Describimos el primer caso de síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) ocurrido por la mordedura de un **Oligoryzomys longicaudatus**. Un estudiante fue mordido al manipular una trampa en la que había sido capturado el ratón. A los 14 días desarrolló un SCPH de evolución moderada, requiriendo oxígeno suplementario, sin necesidad de conexión a ventilación mecánica ni administración de drogas vasoactivas. El monitoreo hemodinámico se efectuó mediante la técnica de termodilución transcadiopulmonar, utilizando el computador Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO). Esta técnica, menos invasiva que el catéter arterial pulmonar permite medir índices hemodinámicos, y el agua pulmonar extravascular, índice que pareciera ser útil en el manejo del SCPH de evolución moderada. Describimos la epidemiología, cuadro clínico, monitoreo y manejo del SCPH en este paciente.*

* Unidad de Cuidados Intensivos Clínica Alemana de Temuco y Hospital Regional de Temuco.

** Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

INTRODUCCIÓN

El síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) es adquirido generalmente tras la inhalación de aerosoles de deposiciones u orina de ratones portadores de hantavirus. El contagio persona a persona fue comunicado en Argentina en un conglomerado ocurrido en el Bolsón, Bariloche¹⁻³. En Chile, un tercio de los casos de SCPH ha ocurrido como conglomerados familiares y en algunos de ellos no se ha descartado la transmisión persona a persona^{4,5}. Otras formas infrecuentes de contagio han sido los accidentes de laboratorio ocurridos con hantavirus asiáticos⁶⁻⁸. En casos excepcionales ha ocurrido fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) por la mordedura de ratón y no había sido descrita a la fecha la aparición de SCPH por mordedura de ratones⁹.

Recientemente un norteamericano, quien se encontraba estudiando una especie de zorros en extinción en el Parque Nacional de Nahuelbuta, IX región de Chile, se contagió luego de haber sido mordido por un ratón al manipular una trampa, en la cual había sido capturado un *Oligoryzomys longicaudatus*. A los 14 días desarrolló un SCPH con edema pulmonar agudo, sin compromiso hemodinámico, del cual se recuperó. El diagnóstico de SCPH fue confirmado por serología (IgM anti-hantavirus en títulos positivos)¹⁰.

Describimos la historia epidemiológica, el cuadro clínico, así como la monitorización por medio de la técnica de termodilución transcadiopulmonar (Pulse Contour Cardiac Output PiCCO). Esta nueva técnica de monitoreo hemodinámico, menos invasiva que el catéter arterial pulmonar (CAP), permite estimar el índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI), de gran utilidad en el manejo del SCPH¹¹⁻¹⁵.

CASO CLÍNICO

Varón, norteamericano de 29 años, previamente sano. El día 13 de marzo del 2002, fue mordido por un *Oligoryzomys l.* en el meñique derecho, sin complicaciones inmediatas locales ni sistémicas. El 27 de marzo presentó fiebre, astenia, adinamia, mialgias intensas y

diarrea. Al cuarto día apareció disnea progresiva y tos no productiva. Es ingresado el 01 de abril en el hospital de Angol, encontrándose disneico y febril. Al día siguiente continuó febril (39° C), taquicárdico, hemodinámicamente estable, pero con polipnea de 30 ciclos por minuto, crepitaciones en ambas bases pulmonares y valores bajos de saturación de la hemoglobina con O₂ (88%). La gasometría respirando oxígeno suplementario al 50% mostró una PaO₂ de 70 mmHg y una PaCO₂ de 26 mmHg. La radiografía de tórax (Rx) mostró infiltrados intersticiales difusos bilaterales de predominio basal, con líneas de Kerley B. El hematocrito (Hto) fue de 41%, el recuento de plaquetas de 85.000 por mm³, y el sodio plasmático de 129 mEq/L, por lo cual fue derivado con el diagnóstico presuntivo de SCPH.

Al ingreso en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Alemana de Temuco se encontró: taquicárdico, polipneico, con saturación de 95% respirando oxígeno suplementario por mascarilla al 50%. La presión arterial (PA) fue de 110/70 mmHg. Se inició monitoreo con medición de gasto cardíaco continuo mediante el computador PiCCO. Las mediciones reflejaron un gasto cardíaco (CO) de 6,92 L/min, índice cardíaco (CI) de 3,76 L/min/m², resistencia vascular sistémica (SVR) de 1.136 dina · s/cm⁵, índice de volumen de sangre intratorácica (intrathoracic blood volume index (ITBVI) de 1.140 ml/m² e índice de volumen de agua pulmonar extravascular (EVLWI) de 22 ml/kg. Valores que confirmaron la presencia de edema pulmonar no cardiogénico.

Los exámenes de laboratorio mostraron hemoconcentración con caída del hematocrito de 41 a 36%. Los leucocitos inicialmente estaban en rango normal, pero se observó desviación a izquierda y el recuento fue en aumento durante la evolución. Las plaquetas descendieron desde 85.000 a 64.000 por mm³. En el primer hemograma se describió la presencia de linfocitos atípicos, sugerentes de inmunoblastos. Hubo aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) hasta 529 UI/L y de las transaminasas aspartato aminotransferasa (ASAT) hasta 189 UI/L y alanino aminotransferasa (ALAT) hasta 202 UI/L. La protrombinemia (PT) fue de 89% y el tiempo parcial de

tromboplastina (PTT) se prolongó hasta 58 segundos. El sodio plasmático fue de 129 mEq/L al ingreso, normalizándose al sexto día (Tabla 1).

La serología para leptospira fue negativa. Tres hemocultivos fueron negativos.

Los títulos de IgM anti-hantavirus fueron positivos. La IgG anti-hantavirus fue negativa.

La Rx mostró infiltrados intersticiales bilaterales con líneas de Kerley B, los cuales disminuyeron progresivamente (Figuras 1 y 2). Evolucionó con un pequeño derrame pleural autolimitado (Figura 3) y la Rx se normalizó al 10° día (Figura 4).

Se restringió el aporte de volumen durante tres días y se administró furosemida endovenosa, sin deterioro hemodinámico. Se observó mejoría de la gasometría arterial y disminución de los requerimientos de oxígeno. El EVLWI mos-

tró una caída de 22 ml/kg a 9 ml/kg, valor que se considera dentro de los rangos normales. No requirió administración de drogas vasoactivas (Tabla 2).

En espera de los resultados serológicos se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona 2 g diarios por vía endovenosa y claritromicina oral en dosis de 500 mg dos veces al día. Recibió además metilprednisolona en dosis decrecientes por 5 días (1 g el primer día, 500 mg al 2^{do} y 3^{er} día de tratamiento, 250 mg al cuarto día y 125 mg al quinto día).

Evolucionó en forma satisfactoria con caída de la fiebre a las 24 horas y mejoría gradual de los síntomas. Se objetivó la corrección de los índices de laboratorio y normalización de la Rx al quinto día de evolución. Al alta persistió con dificultad para concentrarse, fatiga y debilidad muscular.

Tabla 1. Valores de los exámenes de laboratorio

Exámenes	02-04-02	03-04-02	04-04-02	05-04-02	06-04-02	08-04-02
Hematocrito (%)	41	39	39	-	37	36
Leucocitos (por mm ³)	6.600	4.900	15.199	-	12.500	14.000
Plaquetas (por mm ³)	70.000	66.000	90.000	-	100.000	193.000
VHS (mm/h)	17	12	8	-	2	4
Glicemia (mg/dl)	126	-	-	184	-	-
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,83	-	0,84	-	-
Albúmina (mg/dl)	-	-	-	2,98	-	-
Proteínas totales (mg/dl)	-	-	-	4,83	-	-
Bilirrubina (mg/dl)	0,24	-	-	0,26	-	-
FA (UI / L)	63	-	-	57	-	-
ASAT (UI/ L)	27	-	-	189	-	-
ALAT (UI/ L)	11	-	-	202	-	-
LDH (UI/ L)	332	357	-	529	-	-
PT (%)	89	-	-	100	-	-
PTT (s)	55	58	-	31	-	-
Na (mEq/L)	128	133	-	-	135	-
K (mEq/L)	3,6	4,8	-	-	4-0	-

FA: fosfatasa alcalina, ASAT: aspartato aminotransferasa, ALAT: alanino aminotransferasa, LDH: lactato deshidrogenasa, PT: tiempo de protrombinemia, PTT: tiempo parcial de tromboplastina.

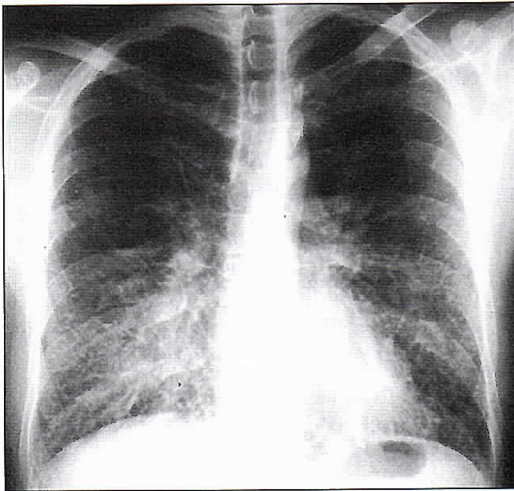


Figura 1. Radiografía de tórax 01.04.2002. Infiltrados intersticiales difusos con líneas de Kerley B.

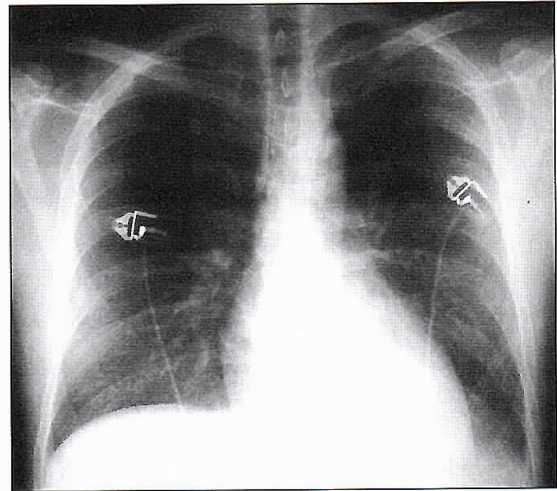


Figura 2. Radiografía de tórax 06.04.2002. Resolución progresiva de los infiltrados.

Tabla 2. Evolución de la gasometría arterial

Gases arteriales	02-04-02	03-04-02	04-04-02	05-04-02	06-04-02	08-04-02
FiO ₂	0,50	0,50	0,35	0,50	0,21	> 0,21*
PaO ₂ (mmHg)	75	83	64	77	67	95
PaCO ₂ (mmHg)	28	37	32	29	28	39
pH	7,48	7,42	7,44	7,45	7,45	7,42
HCO ₃ (mEq/L)	21	24	21	20	19	25
BE (mEq/L)	-2	0	-1	-2	-3	1
SaO ₂ (%)	96	96	93	96	94	97
PAO ₂ /Fi O ₂ (mmHg)	150	166	183	154	319	-

* con oxigenoterapia: 3L O₂/min; SaO₂: saturación de la hemoglobina con O₂

Tabla 3. Evolución de los índices hemodinámicos

Índices Hemodinámicos	1 ^{er} día	2 ^o día	3 ^{er} día
SVR (dina · s/cm ⁵)	1.136	1.600	1.050
CO (L/min.)	6,92	7,4	6,7
CI (L/min/m ²)	3,76	3,8	3,34
ITBVI (ml/m ²)	1.140	882	775
EVLWI (ml/kg)	22	13	9

SVR: Resistencia vascular sistémica; CO: Gasto cardíaco; CI: Índice cardíaco;
ITBVI: Índice de volumen de sangre total intratorácica;
EVLWI: Índice de agua pulmonar extravascular.

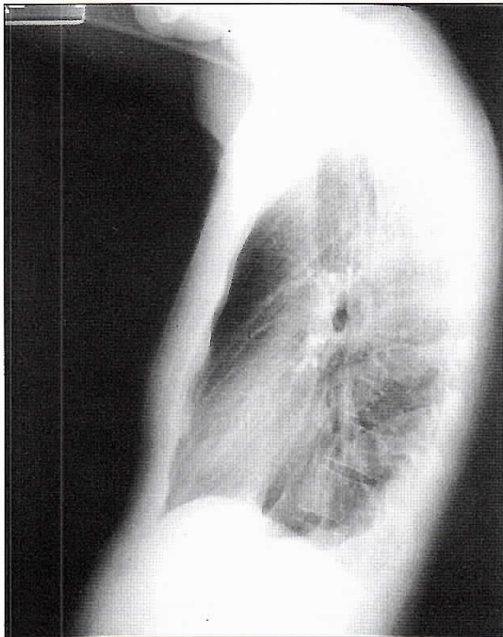


Figura 3. Radiografía de tórax en proyección lateral 04.04.2002. Derrame pleural pequeño.

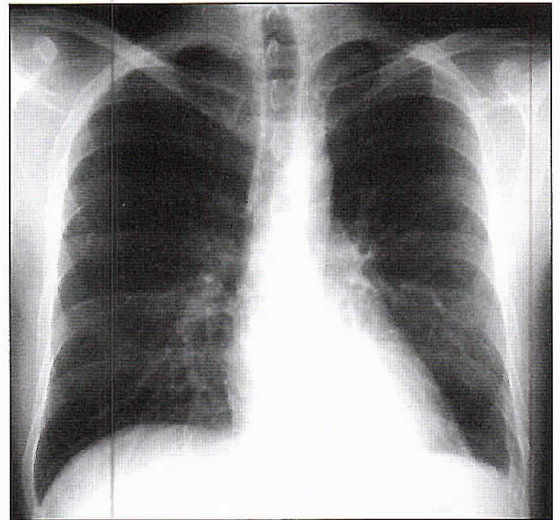


Figura 4. Radiografía de tórax 10.04.2002. Normal.

DISCUSIÓN

La gran mayoría de los pacientes con SCPH se ha contagiado por limpiar u ocupar construcciones infestadas de ratones^{4,16-18}. Otra forma frecuente de contagio en Chile es la exposición al aire libre en bosques. Estudios epidemiológicos realizados en nuestro medio demostraron que los obreros forestales tienen estadísticamente un riesgo mayor de adquirir el SCPH, que aquellos que realizan otras actividades campestres¹⁹. La gran mayoría de los pacientes que han desarrollado un SCPH en Chile son obreros agrícolas y forestales residentes en la región donde adquirieron la enfermedad⁴. En los últimos años, el número de excursionistas que ha enfermado después de pasear por bosques al aire libre o pernoctar a ras de suelo en ellos, ha aumentado considerablemente.

Estudios realizados en Chile y en Norteamérica demostraron, a diferencia de lo ocurrido en Argentina, que el contagio persona a persona es altamente infrecuente y no ha ocurrido la transmisión nosocomial de la enferme-

dad^{20,21}. En la gran mayoría de los conglomerados, los familiares que han contraído un SCPH, se han expuesto a un ambiente común de riesgo, salvo en algunas situaciones que se encuentran en estudio⁴.

Hasta la fecha no se ha comunicado el contagio humano secundario a accidentes de laboratorio. Un estudiante de medicina desarrolló un SCPH letal, luego de diseccionar con fines de estudio voluntario un *Oligoryzomys l.*, en la IX región del país.

Este joven, norteamericano, es el primer caso en el mundo de SCPH adquirido por la mordedura de un ratón.

El período de incubación del SCPH se estima entre 1 a 30 días en nuestro país, siendo pocos los casos en donde se ha podido establecer con precisión. El tiempo de incubación en este paciente se pudo confirmar con exactitud y fue de 14 días.

La evolución clínica del SCPH puede ser leve, moderada o grave²²⁻²⁶. Se considera enfermedad leve a aquella que cursa sin compromiso respiratorio ni hemodinámico^{22,23}, SCPH moderado cuando evoluciona con edema pulmonar, pero sin shock y SCPH severo a la forma que cursa con insuficiencia respiratoria y shock, cuya mortalidad es de sobre 80%²⁶.

La mortalidad global de la enfermedad en Chile ha disminuido desde 60% a 24% en los últimos años²⁷. Lo que se atribuye a un mayor conocimiento de la patología, diagnóstico precoz de los casos y a la optimización de la terapia de sostén. La reanimación con fluidos es fundamental en muchos pacientes críticos. Sin embargo, esta medida tiene el riesgo de agravar el edema pulmonar, especialmente en el SCPH debido a la gran alteración en la permeabilidad capilar pulmonar secundaria a mecanismos inmunológicos²⁸. En nuestra experiencia inicial, aquellos pacientes que recibieron grandes aportes de volumen para mantener su condición hemodinámica tuvieron peor pronóstico y se aconseja actualmente evitar el balance positivo de fluidos y utilizar drogas vasoactivas cuando la presión arterial media (PAM) es inferior a 70 mmHg. Idealmente los pacientes graves debieran ser monitorizados mediante el CAP. Este permite medir: gasto cardíaco, índice cardíaco, presión de oclusión arterial pulmonar (PAOP), resistencia vascular sistémica y resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, la PAOP además de no estimar el volumen telediastólico ventricular izquierdo en forma precisa, no permite ninguna aproximación del contenido de agua intratorácica ni extravascular pulmonar¹⁵. El uso del CAP en pacientes graves con SCPH se hace dificultoso, especialmente en aquellos que evolucionan con hemorragias secundarias a la plaquetopenia y/o a coagulación intravascular diseminada. En la actualidad se dispone de una técnica que consiste en la estimación del CO continuo a partir del análisis mejorado del contorno de la curva del pulso arterial a través del computador PiCCO, midiendo el CO por dilución térmica transcadiopulmonar. Esta técnica, menos invasiva que el CAP, permite estimar el agua total intratorácica y el agua extrapulmonar. Las mediciones se realizan inyectando 10 a 20 ml de solución salina isotónica fría a través de un catéter triple lumen con termocupla. La curva de termodilución resultante es obtenida por un sensor térmico ubicado en el extremo de una línea arterial femoral diseñada para este efecto¹¹⁻¹⁵. Utilizar una técnica menos invasiva que el CAP, que permite la monitorización del CO así como la del volumen de agua extrapulmonar,

pareciera ser la técnica de monitorización ideal en el edema pulmonar no cardiogénico del SCPH.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Clínica Alemana de Temuco, la posibilidad de realizar el monitoreo hemodinámico mediante el computador Pulse Contour Cardiac Output.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PADULA P J, EDELSTEIN A, MIGUEL S D, LÓPEZ N M, ROSSI C M, RABINOVICH R D. Hantavirus pulmonary syndrome. Outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes Virus. *Virology* 1998; 241: 323-30.
- 2.- ENRIA D, PADULA P, SEGURA E L, PINI E, EDELSTEIN A, RIVA POSSE C et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina: possibility of person to person transmission. *Medicina (B. Aires)* 1996; 56: 709-11.
- 3.- WELLS R M, SOSA S, YADON Z E, ENRIA D, PADULA P, PINI N et al. An unusual Hantavirus outbreak in southern Argentina person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 1997; 3:171-4.
- 4.- SOTOMAYOR V, AGUILERA X. Epidemiología de la infección humana por hantavirus en Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 220-32.
- 5.- CHAPARRO J, VEGA J, TERRY W, VERA J L, BARRA B, MEYER R et al. Assessment of person to person transmission of Hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean hospital setting. *J Hospital Infect* 1998; 40: 281-5.
- 6.- LEE H, JOHNSON K. Laboratory-acquired infections with hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1982; 146: 645-51.
- 7.- UMENAI T, LEE P, TOYODA T, YOSHINAGA K, LEE H, SAITO T et al. Korean hemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. *Lancet* 1979; 1: 1314-6.
- 8.- LLOYD G, BOWEN E, JONES N. HFRS outbreak associated with laboratory rats in UK. *Lancet* 1984; May: 1775-6.
- 9.- DOURNON E, MORINIERE B, MATHERON S, GIRARD P, GONZÁLEZ J, HIRSCH F et al. HFRS after a wild rodent bite in the hantavirus and risk of exposure to Hantaan-like virus in Paris laboratory. *Lancet* 1984; 1: 676-7.
- 10.- ROSSI C A, KSIASEK T G. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In Lee H W, Calisher Ch, Schmaljohn C, ed. *Manual of Hemorrhagic Fever*

- with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantaviruses) Asian Institute for Life Sciences, Seoul, Chapter VII: 80-91.
- 11.- SAKKA S G, RÜHL C C, PFEIFFER U J, BEALE R, MCLUCKIE A, REINHART K. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26: 188-7.
 - 12.- PREISMAN S, PFEIFFER U, LIEBERMAN N, PEREL A. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 1997; 23: 651-7.
 - 13.- GOEDJE O, HOEKE K, LICHTWARCK-ASCHOFF M, FALTLHAUSER A, LAMM P, REICHART B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 11: 2407-12.
 - 14.- SAKKA S G, REINHART K, MEIER-HELLMAN. A comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 843-6.
 - 15.- TOMICIC V F. Monitoreo de la volemia y el agua pulmonar extravascular en UCI. En FIDECO: Clínicas de Medicina Intensiva 2001, Viña del Mar 2001; 160-8.
 - 16.- CASTILLO C, NARANJO J, SEPÚLVEDA A, OSSA G, LEVY H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile, clinical experience with 16 adults. *Chest* 2001; 12: 548-54.
 - 17.- CASTILLO C, NARANJO J, OSSA A. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 241-7.
 - 18.- AMSTRONG L, ZAKI S, GOLDOFT M, TODD R, KHAN A, KHABBAZ R et al. Hantavirus pulmonary syndrome associated with entering of cleaning rarely used, rodent-infested structures. *J Infect Dis* 1995; 172: 1166.
 - 19.- CASTILLO C, SANHUEZA L, TÄGER M, MUÑOZ S, OSSA G, VIAL P. Prevalencia de anticuerpos anti-hantavirus en 10 comunas de la novena región de Chile donde se han diagnosticado casos de infección clínica por hantavirus. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 251-8.
 - 20.- VITEK C R, BREIMAN R F, KSIAZEK T G, ROLLIN P E, MCLAUGHLIN J C, UMLAND E T et al. Evidence against person-to-person transmission of Hantavirus to health care workers. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 824-6.
 - 21.- CASTILLO C, MARDONES J, VILLAGRA E. Prevalencia de anticuerpos anti-hantavirus en personal de salud en contacto directo con pacientes portadores del síndrome pulmonar por hantavirus. Temuco 1997 a 1999. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 735-9.
 - 22.- KITSUTANI P T, DENTON R W, FRITZ C L, MURRAY R A, TODD R L, PAPE W J et al. Acute Sin Nombre hantavirus without pulmonary syndrome, United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 701-5.
 - 23.- ZAVASKY D M, HJELLE B, PETERSON M C, DENTON R W, REIMER L. Acute infection with Sin Nombre hantavirus without pulmonary edema. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 664-6.
 - 24.- HALLIN G W, SIMPSON S Q, CROWELL R E, JAME D S, KOSTER F T, MERTZ G J et al. Cardio-pulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
 - 25.- TAPIA M, MANSILLA C, VERA J. Síndrome pulmonar por hantavirus: Experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento. *Hospital Coyhaique-Chile. Rev Chil Infectol* 2000; 17: 258-69.
 - 26.- CROWLEY M R, KATZ R W, KESSLER R, SIMPSON S Q, LEVY H, HALLIN G W et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1988; 26: 409-14.
 - 27.- MINSAL. <http://www.minsal.cl>
 - 28.- PETERS C J, SIMPSON G L, LEVY H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Ann Rev Med* 1999; 50: 513-45.