

Hantavirus: un problema latente de salud pública en México

Artemio Barragán G., María Haydeé Loaiza B., Adriana Flores S., Filiberto de la Garza O., Juan Manuel Alcocer G., Idelfonso Fernández S.*

El Síndrome Pulmonar por Hantavirus (HPS), fue descubierto en 1993, en el Sudoeste de los Estados Unidos. Esta es una enfermedad sistémica caracterizada por fiebre, mialgias, tos, dolor de cabeza y síntomas gastrointestinales, seguido por un abrupto ataque de edema pulmonar no-cardiogénico y shock, después conduce a la muerte. La enfermedad es causada por un nuevo Hantavirus "Virus sin nombre", el cual es conservado en la naturaleza por el ratón ciervo "*Peromyscus maniculatus*". Más de 150 casos de HPS han sido documentados en los Estados Unidos, con una mortalidad de 50%. Está ahora claro que otros varios virus genéticamente y antigénicamente relacionados son conservados en la naturaleza por diferentes especies de roedores y que éstos son capaces de causar HPS. Aparentemente la transmisión se puede llevar a cabo de persona a persona de HPS en personas infectadas de Argentina.¹ En la República de Argentina, la presencia de infecciones por Hantavirus fue comunicada por distintos investigadores desde la década de los 80, pero el brote actual de HPS en el Bolsón provincia del Río Negro, comienza aparentemente en 1995 habiéndose producido más de 20 casos y están apareciendo otros en lugares distantes como Salta y el Norte de Buenos Aires y Sur de la Provincia de Santa Fe. El Hantavirus tiene una alta infectividad, habiéndose dado el caso de visitantes de laboratorio que contrajeron la afección luego de estar unos minutos en el ambiente, donde se encontraban ratones infectados en estudio.² Los casos de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (HPS) han sido confirmados en Centro y Sudamérica, en las siguientes naciones: Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay.

En adición los roedores transportan virus similares al "Sin nombre" encontrados en los Estados Unidos, los cuales también han sido encontrados en Bolivia,



Fig. 1 Distribución de Hantavirus en el Nuevo Mundo.

Costa Rica y México, pero estos virus en particular no han sido asociados a enfermedades en humanos.³

Emergencia de Hantavirus como un problema de salud pública

La primera epidemia de HPS ocurrió en mayo de 1993 en el suroeste de los Estados Unidos en un área compartida por Arizona, Nuevo México, Colorado y Utah conocida como Four Corners (Cuatro Esquinas).³

Se han asociado fuertemente las epidemias por Hantavirus en Norteamérica a oscilaciones climáticas, principalmente al fenómeno conocido como el

* Laboratorio de Entomología Médica, Laboratorio de Inmunología. Facultad de Ciencias Biológicas, UANL.

Niño. Cuando el Niño produjo fuertes precipitaciones en otoño y verano de 1997-1998 estas causaron un incremento en la productividad de plantas y por consiguiente un incremento en la población de roedores. En 1998 hubo 18 casos de hantavirus en los estados de Four Corners, en comparación con el periodo de 1995-1997 donde se reportaron sólo cuatro casos por año.⁴

En un estudio para determinar la presencia de anticuerpos para Hantavirus en el ratón de los sembradíos *Reithrodontomys* se demostró que una amplia enzootia de los Hantavirus HMV-1 está presente en *Reithrodontomys* en el oeste de los Estados Unidos y que esta enzootia se extiende hacia el Centro de México. En el estado de Zacatecas México además del Hantavirus HMV-1v se encontró una variable geográfica del Hantavirus peromyscino FCV (Four Corners Virus). Aunque el HPS no ha sido reportado en México, la existencia de FCV no es de sorprender ya que *Peromyscus* spp son comunes en este país. La presencia de grandes poblaciones rurales e indígenas en México sugiere que el HPS puede emerger como una amenaza para la salud, si la prevalencia de FCV no es monitoreada.⁵



Fig1. Virus sin nombre.

Características de los Hantavirus

Características morfológicas y estructurales. Los virus de la familia Bunyaviridae (especie tipo, Bunyawera) son importantes patógenos de humanos o ganado, pertenecen a esta familia los géneros Bunyavirus,

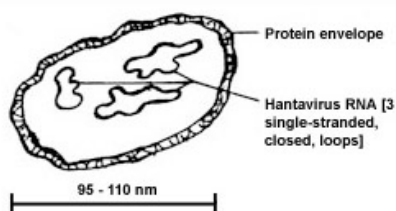


Fig.2. Principales características del SNV.

Phlebovirus, Nairovirus, Uunkunvirus y Hantavirus. Los miembros del género individual difieren por el modo de replicación, otras características moleculares y la carencia de las relaciones antigénicas entre miembros de diferentes géneros.⁶ Estos virus son partículas aproximadamente esféricas con 90 – 120 nm de diámetro. La envoltura del virus contiene dos glucoproteínas (G1 y G2) y engloba tres RNA de cadena negativa únicos, asociados con proteínas (nucleocápside).

La nucleocápside incluyen el RNA grande (L), mediano (M) y pequeño (S), asociados con la RNA-polimerasa dependiente (proteína L) y dos proteínas no estructurales (NE_s y NE_m).⁷ Mediante microscopía electrónica se demuestra que los Hantavirus poseen una morfología esférica u oval, con un diámetro medio de 122 nm y una longitud que oscila entre 110 y 160 nm, si bien algunas cepas tienen un gran pleomorfismo. Son virus envueltos por una membrana intracitoplasmática (complejo de Golgi), de las células del huésped. En su superficie tiene proyecciones hexagonales o pentagonales de 5-10 nm de longitud, compuestas por dos glucoproteínas (G1 y G2), que observadas mediante tinción negativa, evidencian una imagen característica a una red. Un aspecto peculiar en la morfogénesis de los hantavirus es la aparición de los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos de morfología y tamaño variable y que pueden ser granulares, filamentosos o granulo filamentosos. Los Hantavirus poseen cuatro proteínas estructurales, una proteína de la nucleocápside (N), esta proteína constituye el antígeno mayor de los Hantavirus y es causante de las reacciones cruzadas entre los distintos virus (anticuerpos específicos del género), pueden ser detectados por fijación de complemento, inmunofluorescencia y ELISA. Las glucoproteínas G1 y G2 se localizan en la envoltura del virión. Ambas son antígenos tipo específicos, tienen capacidad hemaglutinante e inducen la formación de anticuerpos neutralizantes en los animales infectados. A la última proteína, denominada L, se le atribuye actividad de RNA-polimerasa.⁸

Replicación. Las etapas en la replicación de los miembros del género Hantavirus, familia Bunyaviridae son los siguientes:

- Fijación: mediada por interacción de las proteínas virales de la envoltura G1 y/o G2 y receptores desconocidos de la célula.

- Entrada: Endocitosis de los viriones (pueden ser encerrados en vesículas) y fusión de las membranas virales con las membranas endosómicas (dependiente del pH ácido); liberación de los tres segmentos de RNA (S, M, L) y proteínas dentro del citoplasma de la célula.
- Transcripción primaria: del RNA viral de sentido negativo a RNAm complementario del virus a través de plantillas genómicas, utilizando iniciadores derivados de la célula hospedera, y polimerasa asociada al virión.
- Traducción: los RNAm primarios de los segmentos L y S se forman en los ribosomas libres, la traducción del RNAm del segmento M se forman en la membrana de los ribosomas, y la glucosilación primaria de las proteínas de la envoltura.
- Síntesis: La RNA sirve como una plantilla para el RNA genómico.
- Replicación del genoma: el disparador entre la transcripción y replicación puede depender de la presencia de una nueva proteína sintetizada de la nucleocápside.
- Transcripción secundaria: amplificación de la síntesis de RNAm.
- Continuación de la traducción y replicación.
- Morfogénesis: acumulación de G1 y G2 en el aparato de Golgi, glucosilación terminal y adquisición de membranas modificadas del hospedero, generalmente llevada a cabo dentro de la cisterna de Golgi.
- Fusión: de las vesículas citoplásmicas con la membrana plasmática y liberación de los viriones (exocitosis normal).³

Clasificación. Los Hantavirus se pueden clasificar según sus antígenos (en serotipos) o de acuerdo con la composición de su genoma (en genotipos). La inclusión de un nuevo virus en el género se acepta cuando se demuestran antígenos comunes con el resto de los serotipos conocidos. Hasta el momento, están plenamente reconocidos como especies causantes de enfermedad humana los Hantavirus Hantaan (HTN), Puumala (PUU), Seoul (SEO), Dobrava-Belgrado (DOB), Sin Nombre (SN), Black Creek Canal (BCC), Bayou (BAY) y New York (NY). Otras especies reconocidas no relacionadas inicialmente con enfermedad en el hombre son: Prospect Hill (PH), Thotapalayan (TPM), Thailand (THAI), Tula (TUL), Khabarovsk (KHB) y El Moro Canyon (ELMC).⁸

Enfermedades que causan y distribución

Producen principalmente dos síndromes: 1) la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR), el cual se caracteriza por fiebre de comienzo repentino, dorsalgia baja y diversos grados de manifestaciones hemorrágicas y compromiso de los riñones. Su distribución es primordialmente en Asia y los Balcanes. 2) Síndrome Pulmonar por Hantavirus (HPS) la cual se caracteriza por fiebre, mialgias y trastornos gastrointestinales, seguida del inicio repentino de un cuadro de insuficiencia respiratoria e hipotensión. La enfermedad evoluciona con rapidez hasta llegar a insuficiencia respiratoria grave y choque cardiogénico; su distribución abarca Canadá, Estados Unidos y Sudamérica⁹, este síndrome puede estar causado por los virus Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou, New York y Andes.⁸ La enfermedad se caracteriza por el ataque rápido de edema pulmonar y el alto grado de casos fatales. Los antígenos de Hantavirus han sido demostrados en vasos de células endoteliales pulmonares, pero los mecanismos que causan el rompimiento de estos vasos no es del todo claro, se ha sugerido que la producción local de citoquinas puede jugar un papel importante en la patogénesis de HPS.¹⁰ Aunque varios Hantavirus pueden causar HPS, el agente predominante de HPS ha sido llamado Virus Four Corners, Virus Muerto Canyon, Virus Sin Nombre (SNV) y Virus Convict Creek, ya que la nomenclatura no ha sido aún formalizada, generalmente se refieren al Hantavirus que es endémico para el ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*) del oeste de Norte América y causante de HPS en humanos como Virus sin nombre (SNV).¹¹

Modo de transmisión

La transmisión a los humanos se lleva a cabo mediante el aerosol proveniente de las excretas de roedores (se ha demostrado, experimentalmente, infecciosidad del aerosol). En un estudio efectuado en cinco mujeres embarazadas infectadas con SNV se encontró que no hay evidencia de transmisión vertical del virus.¹² El virus está presente en la orina, las heces y la saliva de los roedores con infecciones persistentes pero asintomáticas; la mayor concentración de virus se detecta en los pulmones.⁹ En el campo, la seroprevalencia entre los roedores suele aumentar con el peso corporal y, por consiguiente, con la edad, lo

cual destaca la importancia predominante de la transmisión horizontal en la conservación del virus dentro de poblaciones del reservorio.¹³

Reservorio

Los Hantavirus representan uno de los grupos de virus zoonóticos, los cuales pueden ser transmitidos de animales a humanos. Los Hantavirus son transmitidos por roedores.³ El reservorio principal del virus Sin Nombre es al parecer, el ratón campestre *Peromyscus maniculatus*.⁹ Otros roedores sigmodontinos relacionados con Hantavirus son el ratón de patas blancas *Peromyscus leucopus* (virus New York), la rata algodónera *Sigmodon hispidus* (virus Black Creek Canal), *Reithrodontomys megalotis* (virus El Moro Canyon).¹¹ Para los Hantavirus relacionados con HFRS en el viejo mundo son principalmente *Apodemus agrarius*, *Rattus rattus*, *Clethrionomys glareolus* y *Apodemus flavicollis*. A continuación se describen algunos de ellos:

El ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*) es un animal aparentemente astuto, con ojos y orejas grandes (figura 3). Mide de la cabeza al cuerpo de 2 a 3 pulgadas y la cola mide de 2 a 3 pulgadas. Puede adoptar una gran variedad de colores desde el gris hasta el café rojizo, dependiendo de la edad. La parte inferior siempre es blanca y la cola es áspera con los lados de color blanco. El ratón ciervo se encuentra en casi cualquier parte de Norteamérica. Usualmente vive en bosques, pero también se le encuentra en áreas desérticas.

La rata algodónera (*Sigmodon hispidus*), la cual se encuentra en el Sudeste de Estados Unidos, Centro y Sudamérica (figura 4) tiene un cuerpo más gran-



Fig. 4. Fotografía de la rata algodónera *Sigmodon hispidus*.

de que el ratón ciervo, de la cabeza al cuerpo mide de 5 a 7 pulgadas más la cola que mide de 3 a 4 pulgadas. El pelo es grande e hirsuto, de un color café grisáceo. La rata algodónera prefiere las áreas cubiertas de hierbas con matorrales y sembradíos.

El ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) es difícil distinguirlo del ratón ciervo (figura 5). El cuerpo mide aproximadamente 4 pulgadas y la cola es normalmente más corta que el cuerpo (de 2 a 4 pulgadas). Puede adoptar casi todos los tonos de café pero las patas y la parte inferior son blancos. El ratón de patas blancas se le encuentra al sudeste de Nueva Inglaterra, estados del sur, este central y oeste de Estados Unidos. Prefiere áreas pobladas de árboles y malezas.³

Un tipo de Hantavirus puede infectar a reservorios secundarios; innumerables estudios han identificado tasas altas de infección por Hantavirus en varios miembros de un sólo género, por ejemplo, se acepta que *P. maniculatus* constituye el reservorio prima-



Fig. 3. Fotografía del ratón ciervo *Peromyscus maniculatus*.



Fig. 5. Fotografía del ratón de patas blancas *Peromyscus leucopus*.

rio de SNV, pero también se ha observado en *P. boylii*, *P. truei* y *P. leucopus* cifras elevadas de reactividad de anticuerpos contra SNV.¹³

Relaciones genéticas entre el virus y su hospedero. La serología y las relaciones genéticas entre los varios tipos de Hantavirus es paralela a las relaciones genéticas entre los hospederos roedores predominantemente para cada virus (figura 6). Este paralelismo entre las relaciones genéticas de los Hantavirus y sus hospederos roedores argumenta que los Hantavirus no emergen debido a mutaciones recientes, sino que emergen debido a disturbios ecológicos que llevan a los roedores infectados con hantavirus a estar en contacto con el hombre. Los datos filogenéticos -además de la correlación geográfica y clínica- muestran que los Hantavirus tienen una asociación con sus hospederos, quizás debido a una coevolución con sus hospederos roedores específicos.¹⁴

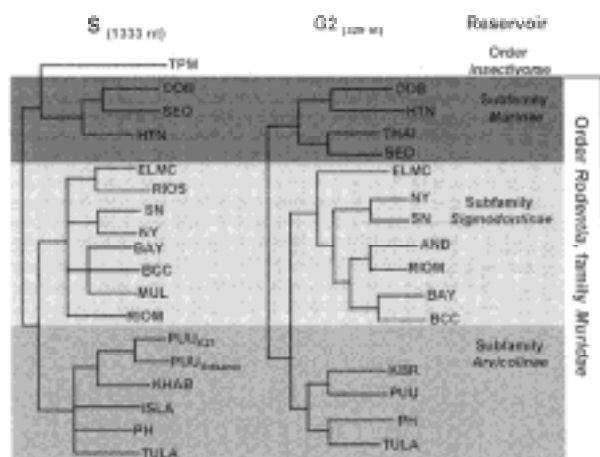


Fig. 6. Mapa mostrando las relaciones filogenéticas entre los hantavirus y sus hospederos roedores.

Diagnóstico

Pruebas serológicas

- El CDC usa la prueba de ELISA para detectar anticuerpos IgM para SNV y para diagnosticar infecciones agudas causadas por otros Hantavirus.
- La prueba Western Blot usa antígenos recombinantes y conjugados de isotipos específicos para IgM-IgG.
- El mapeo de anticuerpos de SNV ha sido utilizado para identificar los epitopes inmunodominantes

de 43 y 31 aminoácidos de la proteína de la nucleocápside y la glicoproteína G1 respectivamente. El epítipo inmunodominante de G1 es conservativo para una gran cantidad de cepas que abarcan grandes extensiones geográficas, a pesar de la heterogenicidad en la secuencia de nucleótidos; y esto constituye la base de la prueba tipo-específica para anticuerpos parecidos al SNV.

- También se ha utilizado una prueba inmunoblot de desnudamiento rápido (RIBA), la cual es utilizada en laboratorios de investigación para identificar en suero proteínas recombinantes y péptidos específicos de SNV y otros hantavirus.

Aislamiento:

- El aislamiento de Hantavirus de fuentes humanas es difícil, por lo que el aislamiento del virus no se considera apto para el diagnóstico.

Inmunohistoquímica (IHC)

- Las pruebas IHC de tejidos fijados con formalina con anticuerpos monoclonales y policlonales específicos, pueden ser usados para detectar antígenos de Hantavirus y proveen un método de laboratorio sensible para la confirmación de infecciones con Hantavirus.

PCR

- El RT-PCR puede ser utilizado para detectar RNA hantaviral en tejido de pulmón congelado, coágulos de sangre, o células de sangre nucleadas. Sin embargo es muy susceptible a la contaminación por lo que es utilizada como una técnica de investigación.³

Tratamiento

No se cuenta con un con una terapia eficaz antiviral contra el HPS por lo que el tratamiento clínico eficaz depende mayormente de la administración cuidadosa de soluciones, la vigilancia hemodinámica y el apoyo ventilatorio.^{11,13}

Prevención

Como no se cuenta con una vacuna, las medidas preventivas están enfocadas a evitar el contacto con el roedor.^{11,13}

¿Quién está en riesgo?

- Personas que inspeccionan, limpian o trabajan en los edificios donde los roedores han vivido, por ejemplo graneros, los cobertizos o los almacenes de granos. Familias que viven en las casas infestadas con los roedores, o quién se muda a hogares donde han estado los roedores. No entre en los edificios que han tenido roedores sin ser correctamente ventilados y la desinfección de ellos primero.
- Campistas y excursionistas visitando áreas con roedores. Evitar todos los roedores, madrigueras y guaridas.
- Los electricistas, los fontaneros u otros que trabajan en espacios donde se tienen que arrastrar. La protección de respiración debe ser utilizada al entrar a áreas donde han estado los roedores. Usar ropa protectora, zapatos y guantes que se pueden desinfectar o quemar con toda la basura.

Maneras de protegerse contra Hantavirus

Los roedores pueden entrar en áreas de trabajo, oficina u hogar a través de un agujero de la talla de un botón de camisa. Los atrae el alimento no guardado en envases cerrados. Al limpiar áreas donde han estado los roedores, siempre mojar cualquier excremento, materiales de madrigueras, y las superficies próximas con una solución desinfectante (tal como amoníaco en agua o blanqueador en agua; nunca ambos en la misma mezcla), usar guantes de goma y protección respiratoria, limpiar con el desinfectante equipos de trampas, y reducir al mínimo el manejo de roedores muertos o de sus excrementos.

1. Mantener áreas de trabajo y del hogar limpias. Lavar los platos y limpiar encima de cualquier alimento derramado inmediatamente después de cocinar. Almacenar todo el alimento, agua y basura en envases de metal o envases de plásticos gruesos con las tapas ajustadas. Prevenir la entrada del roedor, atrapar y disponer de los roedores.
2. Control exterior. No dejar el alimento o agua de animales domésticos fuera durante la noche. Quitar de la propiedad coches viejos, chatarra, basura, y llantas. Cortar la hierba y los arbustos dentro de 30 metros de los edificios. Colocar las trampas de resorte, o del tipo tarjeta con pegamento donde haya muestras de actividad del roedor.

3. Desinfección. Usar siempre guantes de goma cuando se haga la limpieza de áreas infestadas de roedor. Para reducir al mínimo el polvo que lleva el virus, no limpiar ni barrer suelos con aspiradora descubierta antes de pasar el trapeador, a menos de que se pueda utilizar un aspirador equipado de un filtro aprobado por HEPA. Trapear los suelos una vez o dos veces con una solución de agua, detergente y desinfectante (e.g., utilizar 1 taza de blanqueador para lavandería o de amoníaco por cada galón de agua). Rociar pisos sucios con una solución desinfectante. Limpiar barras, gabinetes, cajones u otras superficies lavándose con una solución de detergente, agua y desinfectante (mezclado como arriba).^{3,8,9,13}

Resumen

En 1993 se registró la primera epidemia de *hantavirus* en el Sudoeste de los Estados Unidos. Los casos humanos presentaron el Síndrome Pulmonar por *Hantavirus* (HPS). La tasa de mortalidad fue de 50% en esta enfermedad transmitida por excretas en aerosol de ratones silvestres que incursionaron en los domicilios. Las especies de roedores más frecuentes fueron *Peromyscus maniculatus*, el llamado ratón ciervo. A la fecha no existe tratamiento y el paciente requiere manejo médico especializado como única alternativa. Este complejo de virus se sospecha que sea prevalente además de que sus reservorios roedores se encuentran en el Norte de México, por lo que el potencial para la presencia de casos humanos es muy alto.

Palabras claves. Hantavirus, HPS, *Peromyscus maniculatus*.

Abstract

In 1993, the first outbreak of Hantavirus was reported in the Southwest of United States, human cases showing Hantavirus Pulmonary Syndrom (HPS). Fatality rates ranged up to 50% of cases for this rodent-borne disease transmitted by aerosols from urine and feces. Most common mouse species was *Peromyscus maniculatus*, the "deer mouse". To date, no treatment is available and infected patients need specialized medical management, as the only choice. The virus complex along with their reservoirs are strongly suspected to prevail in North of México. Therefore,

potential for human cases should be considered high.

Keywords. Hantavirus, HPS, *Peromyscus maniculatus*.

Referencias

1. Gubler, Duane J. Y James W. Leduc. 1998. Viral Zoonoses. Scientific American, Inc., XXXI Viral Zoonoses pp. 1-7.
2. Maino, Rodolfo. 1999. Hantavirus, Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires.
3. CDC. 1999. Special Pathogens Branch. Division of Viral and Rickettsial Diseases. National Center for Infectious Diseases. The Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
4. Rodríguez-Morán P. and Hjelle B. 1999. Hantavirus outbreak in the Four Corners States subsequent to El Niño event 1997-98. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 61(3):317.
5. Hjelle B., Anderson b, Torres-Martínez N, Song W., Gannon WL and Yates TL. 1995. Prevalence and Geographic Genetic Variation of Hantavirus of New World Harvest Mice (*Reithrodontomys*) : Identification of a Divergent Genotype from a Costa Rican *Reithrodontomys mexicanus*. *Virology* 207, 452-459.
6. Calisher, Charles H. y Barry J. Beaty, 1990. Laboratory Diagnosis of Viral Infection 2^o. Editado por Edwin H. Lennette, Merck Dekker, Inc. New York.
7. Murray, Patrick R., George S. Kobayashi et al. 1997. Microbiología médica. 2a. edición. Harcourt Brace de España S.A., Madrid, España
8. García-Rodríguez, J:A y J:J: Picazo. 1999. Compendio de Microbiología Médica . Editorial Brace de España, S.A., Barcelona , España. pp. 322-33.
9. Benenson, Abram S., 1997, Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16^o. edición. Organización Panamericana de la Salud. Pp.160-165.
10. Mori M., Rothman AL., Kurane I. Montoya JM:, Nolte KB., Norman JE., Waite DC., Koster FT. And Ennis FA. 1999. High Levels of Cytokine- Producing Cells in the Lung Tissues of Patients with Fatal Hantavirus Pulmonary Syndrome. *The journal of Infectious Diseases*; 179:295-302.
11. Gorbach SL, Bartlett JG y Blacklow NR. 1998. Infectious Diseases. Second edition. W.B. Saunders Company, pp 2140-2145.
12. Howard MJ, Doyle TJ, Koster Tj et al. 1999. Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 29(6):1538-44.
13. O P S. 1999. Hantavirus en las Americas. Guía para el diagnóstico, tratamiento, la prevención y el control. Cuaderno técnico No. 47. Washington, D.C.
14. Schmaljón Connie y Brian Hjelle. 1997. Hantavirus: a global disease Problem. *Emerging Infectious Diseases* 3(2) .