

## ALTERACIONES HEPÁTICAS, RENALES Y PANCREÁTICAS EN EL SÍNDROME CARDIOPULMONAR POR HANTAVIRUS ANDES.

Hepatic, kidney and pancreatic alterations in cardiopulmonary syndrome due to Hantavirus Andes.

Claudia Nicklas,<sup>1</sup> Gustavo Concha,<sup>1</sup> Constanza Castillo,<sup>1</sup> Ivan Redel.<sup>2</sup>

(1) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

(2) Hospital Curacautín

*Correspondencia:*

*No registrada*

*Aprobado:*

*Marzo de 2007*

*Conflictos de interés:*

*El autor declara no tener conflictos de interés.*

*Rev Estud Med Sur 3(1): 101-107*

*DOI:*

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) por virus Andes (ANDV) cursa con mayor compromiso hepático, renal y pancreático que otros virus causantes de SCPH. **OBJETIVOS:** Describir el compromiso hepático, renal y pancreático del SCPH-ANDV, su asociación con la gravedad y el desenlace. **PACIENTES Y MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 54 fichas clínicas de pacientes con SCPH confirmado. Análisis estadístico de parámetros clínicos versus gravedad y desenlace con STATA® 9.0. **RESULTADOS:** Alza de transaminasas: ASAT 98,0% y ALAT 85,0%, fosfatasas 28,0% y protrombina baja 42,0% indicaron compromiso hepático. Alza de creatinemia 48,0%, nitrógeno ureico 76,0% e hiperkalemia 12,5%, demostraron compromiso renal. Estos parámetros no se asociaron significativamente a mayor gravedad ni letalidad. La hiperamilasemia 36,4% se asoció con mayor gravedad ( $p=0,0421$ ) no así con letalidad ( $p=0,4528$ ). En 13,6% se confirmó pancreatitis. **CONCLUSIÓN:** El compromiso hepático y renal no se asoció con la severidad ni letalidad. Los sujetos con hiperamilasemia estuvieron significativamente más graves.

**PALABRAS CLAVE:** Hantavirus, hiperamilasemia, pancreatitis.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS) due to Andes virus (ANDV) courses with more hepatic, renal and pancreatic disorders than other viruses which causes HCPS. **AIM:** Describe the hepatic renal and pancreatic disorders due to HCPS-ANDV its association with severity and outcome. **PATIENTS AND METHODS:** Clinical charts of 54 confirmed cases were retrospectively reviewed: clinical features, severity, and outcome were analyzed by STATA® 9.0 **RESULTS:** Elevated ASAT 98.0%, ALAT 85.0%, alkaline phosphatase 28.0%, low PT 42.0% showed hepatic disorders. Elevated creatinine 48.0%, blood urea nitrogen 76.0% and hyperkalemia 12.5% demonstrated renal disorders. These parameters were not associated with severity or lethality. Hyperamylasemia 36.4% was associated with severity ( $p = 0.0421$ ), but not with lethality ( $p = 0.4528$ ). Pancreatitis was confirmed in 13.6%. **CONCLUSIONS:** Hepatic and renal disorders were not associated with severity or lethality. Hyperamylasemia was significantly associated with severity.

**KEYWORDS:** Hantavirus, hyperamylasemia, pancreatitis.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus fue reconocido por primera vez en América en 1993 y en Chile el año 1995. En nuestro país se han identificado casos retrospectivos desde 1975 (Valdivia y Llanquihue) con un total de 518 casos y 195 fallecidos (38%). Durante el año 2006 se confirmaron 39 casos de SCPH, con un alza en la letalidad a 44% (17 fallecidos). La Región de la Araucanía es un área endémica del SCPH con un total de 79 casos confirmados serológicamente, con una letalidad de 37%.<sup>1,3</sup>

El hantavirus identificado como principal agente causal en Chile y el sur de Argentina se denomina virus Andes (ANDV), el cual es transmitido principalmente a través del roedor *Oligoryzomys longicaudatus*.<sup>4</sup>

La infección por ANDV puede presentarse como una enfermedad subclínica o cursar con el SCPH que es una enfermedad infecciosa aguda de alta letalidad que evoluciona en tres fases: prodrómica, cardiopulmonar y convalecencia. Se caracteriza por comenzar con fiebre y mialgias, acompañadas frecuentemente de síntomas gastrointestinales (fase prodrómica), seguidos por la aparición súbita de insuficiencia respiratoria e inestabilidad hemodinámica (fase cardiopulmonar), que en algunos casos puede evolucionar hacia un edema pulmonar agudo con shock cardiogénico refractario letal y en otros hacia una fase de convalecencia cuya duración es variable.<sup>5</sup>

El SCPH por ANDV cursa con manifestaciones diferentes a otros virus causantes de SCPH en América, se presenta con mayor porcentaje de compromiso renal

y trastornos hemorrágicos. Entre otras manifestaciones frecuentes se encuentran la elevación de enzimas hepáticas e hiperamylasemia. El compromiso pancreático (hiperamylasemia y pancreatitis) ha sido infrecuentemente reportado.<sup>7,10</sup>

Considerando que el SCPH-ANDV es de alta letalidad, estudiamos el compromiso funcional hepático, renal y pancreático en 54 casos confirmados serológicamente en la Región de la Araucanía de Chile, su asociación con la gravedad del cuadro clínico y el desenlace de la enfermedad (fallecido o superviviente).

## PACIENTE Y MÉTODO

Estudio retrospectivo basado en la revisión de 54 fichas clínicas de pacientes que cursaron un SCPH entre 1997 y diciembre de 2004, atendidos en el Hospital Hernán Henríquez de Temuco y Clínica Alemana de Temuco, principales centros de referencia de la IX Región. La confirmación diagnóstica fue realizada mediante la técnica de ELISA, para la detección de anticuerpos clase IgG se utilizan antígenos del Virus Sin Nombre y la detección de anticuerpos IgM se realiza utilizando antígenos del virus Laguna Negra. Ambos antígenos tienen reacción cruzada con el virus Andes y proceden del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA. La serología fue efectuada en los centros acreditados en el País: Laboratorio de Virología del Instituto de Salud Pública de Chile o el Laboratorio de Virología de Valdivia, siguiendo la técnica propuesta por Rossi y colaboradores.<sup>11</sup> Actualmente se puede realizar la medición de anticuerpos con antígenos del virus Andes en el Instituto de Salud Pública de Chile.

Se confeccionó una base de datos en la que se registró: epidemiología, clínica, valores de laboratorio, día de mayor alteración de parámetros de laboratorio, tratamiento, severidad y desenlace. En un subgrupo de pacientes se realizó ecotomografía o tomografía axial computarizada de abdomen.

La severidad del SCPH se definió en este estudio utilizando los siguientes criterios:

a) LEVE: Enfermedad por hantavirus con infiltrados pulmonares bilaterales e insuficiencia respiratoria, sin requerimientos de ventilación mecánica (VM) ni uso de drogas vasoactivas.

b) MODERADO: Insuficiencia respiratoria que requiere VM o uso de drogas vasoactivas (DVA) con buena respuesta.

c) GRAVE: Pacientes que desarrollan shock, que requieren de DVA para mantener su estabilidad hemodinámica y VM. Se incluyen en este grupo pacientes que pese a tener una respuesta inicial al uso de DVA se mantienen inestables y fallecen (shock refractario).<sup>5,6</sup>

Los datos fueron analizados con el programa estadístico STATA 9.0®. Para comparar variables paramétricas, se utilizó Student t-test. Chi square y Fisher exact test fue utilizado para comparar variables discretas. Se consideró estadísticamente significativo valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La distribución según gravedad de los pacientes fue de un 29,6% de casos leves, un 11,1% moderados y en un 59,2% graves, la mayor gravedad se asoció significativamente a mayor letalidad ( $p: 0,000$ ), (letalidad global: 37,0%) no hubo diferencia en edad en los diferentes grupos de gravedad (leve: promedio de 34 años, moderado: 31 años, grave: 31 años) y en todos los grupos fue más frecuente el sexo masculino (leve: 60,0%; moderado 80,0%; grave: 71,0%). Nuestro grupo de pacientes presentó vómitos en un 50,0%, dolor abdominal 40,0% y 38,0% dolor lumbar. Ocurrió elevación de las transaminasas en la gran mayoría de los pacientes. Alza de ASAT ( $> 35$  U/L) en un 98,0% con un promedio de 354 U/L (rango: 20 -1065 U/L) y ALAT ( $> 40$  U/L) en el 85,0% en 206 U/L (22-603 U/L). Los valores más alterados se observaron al noveno día desde el inicio de los síntomas. Hubo elevación de Fosfatasa Alcalina ( $> 250$  U/L) en 28,0% de los pacientes con un promedio de 250 U/L (63-987 U/L) y

prolongación del tiempo de protrombina ( $< 70\%$ ) en el 42,0% con promedio de 73,2% (16,1- $> 100\%$ ). La Fosfatasa alcalina y el tiempo de protrombina estuvieron más alterados alrededor del octavo día.

Ninguno de estos parámetros se asoció significativamente a una mayor gravedad ni a una mayor letalidad.

La anormalidad de la función renal se observó con un alza de la creatinemia ( $> 1,2$  mg/dL) en un 48,0% con un promedio de 1,92 mg/dl (0,4 a 10,4 mg/dL), alza del nitrógeno ureico en un 76,0% e hiperkalemia ( $> 5,5$  mEq/L) en un 12,5% con un promedio de 4,6 mEq/L (3,1 a 7 mEq/L) elevados al octavo día de inicio de síntomas. La alteración de estos parámetros no se asoció a mayor gravedad o letalidad. En tres pacientes se requirió el uso de hemodiálisis todos ellos clasificados como graves, uno de ellos falleció. La asociación de hemodiálisis y gravedad o letalidad no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido al escaso número de pacientes.

De los 54 pacientes, en un 40,0% (22 sujetos) se midió la función pancreática. La amilasemia promedio fue de 293,2 UI/L (SD: 312,1) con un rango de 54-1235 UI/L. La mayor elevación ocurrió al 11º día posterior al inicio de los síntomas.

Un 36,4% (8/22) cursó con hiperamilasemia ( $> 220$  UI/L) y un 13,6% (3/22) presentó pancreatitis clínica. En estos tres casos, se constató la pancreatitis por ecotomografía o tomografía axial computarizada abdominal.

Los tres pacientes que cursaron con pancreatitis clínica, tuvieron dolor lumbar y abdominal prolongado. Ninguno de ellos requirió de cirugía.

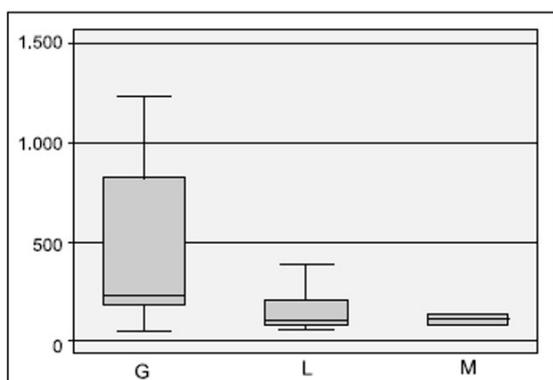
En los 11 pacientes con SCPH grave, la amilasemia promedio fue de 443 UI/L (SD: 382, mediana: 230) [Tabla 1]. En aquellos casos con evolución moderada o leve los niveles de amilasemia fueron significativamente menores ( $< 220$  UI/L), excepto en dos casos de SCPH leve que tuvieron amilasemia de 260 y 381 UI/L ( $p = 0,0421$ ) [Fig 1].

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desenlace y el nivel de amilasemia según t test para varianzas homogéneas  $p = 0,4528$ . Sólo fallecieron 2/22 casos de SCPH en quienes se midió amilasemia y estos dos pacientes tuvieron amilasemias normales [Tabla 2].

**Tabla 1.** Distribución de Amilasemia según Severidad del SCPH.

Severidad	Nº Pacientes	Amilasemia promedio	Std. Dev.	Rango
Grave	11	443 UI/L	3824	54-1235
Moderado	3	146 UI/L	2715	87-141
Leve	8	154 UI/L	1108	60-381

**Figura 1.** Diferencia estadísticamente significativa entre la amilasemia de los pacientes según severidad del SCPH.



**Tabla 2.** Desenlace de los 22 SPCH y sus amilasemias promedio.

Desenlace	Nº Pacientes	Amilasemia promedio	Std. Dev.
Fallecidos	2	130,5 UI/L	108,18
Supervivientes	20	309,5 UI/L	322,54
Total	22	293,2 UI/L	312,18

## DISCUSIÓN

El cuadro clínico del SCPH en Latinoamérica difiere del cuadro clínico original descrito en Norteamérica y presenta algunas semejanzas con la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR). Algunos autores sugieren que se debe ser cauteloso en el diagnóstico diferencial entre ellos, así como utilizar antígenos específicos para identificar al virus causal, evitando el uso de antígenos virales con reacción cruzada.<sup>12</sup>

La elevación de las transaminasas es relativamente frecuente en el SCPH fluctuando entre 75-100% de los casos por lo general con predominio de ASAT/ALAT > a uno y se ha descrito por macroscopía la presencia de áreas de necrosis focal en la periferia en el 30%.<sup>13</sup> En la FHSR se ha demostrado la replicación viral en hepatocitos con necrosis mediolobulillar con extravasación de eritrocitos y mononucleares. En el SCPH se ha atribuido también a una posible rabdomiolisis.<sup>14</sup>

En la FHSR es menos frecuente el alza de transaminasas (28%) considerado en este fenómeno como parámetro ominoso no así en el SCPH, en nuestros casos no se asoció a mayor gravedad ( $p:0,933$ ) o letalidad ( $p:0,995$ ). En otros estudios nacionales tampoco hubo asociación entre el alza de las transaminasas y la sobrevida.<sup>15</sup> En Chile (Pto. Montt) se reportó la presencia de falla renal en el 48% de los casos (creatininemia > 1,2 o BUN > 20,0), con requerimiento de hemodiálisis en un paciente, describiendo una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida ( $p:0,001$ ).<sup>15</sup> En nuestros casos la alteración de la función renal (elevación creatininemia o BUN) no se asoció significativamente con mayor letalidad ( $p: 0,425$ ). Al analizar la elevación de la creatininemia versus gravedad del cuadro clínico, ésta no fue significativa ( $p:0,058$ ). Sólo se observó una tendencia en la asociación. Se ha demostrado con estudio histopatológico en SCPH, el aumento del volumen renal por edema, congestión medular y compresión de los túbulos renales por masas de eritrocitos y la presencia de necrosis de asas de Henle y tubos colectores.<sup>13</sup>

En la FHSR la falla renal es una de las características clínicas más importantes con oliguria, proteinuria y microhematuria, con elevación de la creatininemia en prácticamente todos los pacientes. En la microscopía se observa un daño tubular reversible, con mejoría de la función renal en casi todos los pacientes. Se ha descrito la presencia de hantavirus en los túbulos renales dañados por FHSR.<sup>16</sup> La pancreatitis se define según el Consenso de Atlanta de 1992 como un proceso inflamatorio agudo y difuso del páncreas producido por la activación intraparenquimatosa de enzimas digestivas, con afectación variable de otros tejidos regionales y de órganos y sistemas remotos. Se debe sospechar el diagnóstico de pancreatitis aguda frente a dolor abdominal intenso, prolongado, localizado en hemiabdomen superior, especialmente si se acompaña

de náuseas o vómitos, sensibilidad a la palpación abdominal o resistencia muscular.<sup>17</sup> El test de mayor utilidad para la confirmación diagnóstica de pancreatitis es la lipasa sérica (sensibilidad 95%). Sin embargo, en muchos laboratorios sólo se dispone de amilasa (sensibilidad 82%) cuya elevación igual a cuatro veces el rango normal máximo apoya el diagnóstico.<sup>18</sup>

La hiperamilasemia o la pancreatitis clínica se presentaron en un tercio de nuestros casos de SCPH. Los pacientes graves cursaron con hiperamilasemia significativamente superior a los casos leves y moderados, que en la gran mayoría, cursaron con amilasemia normal. A pesar de la correlación entre hiperamilasemia y severidad de la enfermedad, ésta no se correlacionó con una mayor letalidad. En los tres casos con pancreatitis clínica descritos en esta revisión tuvieron síntomas sugerentes, amilasemia superior a cuatro veces el rango normal máximo y exámenes imagenológicos sugerentes de pancreatitis edematosa [Fig. 2].

**Figura 2. Tomografía Axial Computarizada en la cual se aprecia una pancreatitis edematosa en un paciente con SCPH de 12 días de evolución.**



Existe escasa información publicada sobre hiperamilasemia en SCPH, éste parámetro de laboratorio probablemente no fue solicitado o no reportado. Uno de 11 casos de SCPH por virus Andes cursó con hiperamilasemia de 925 UI/L (que no había recibido ribavirina) descrito por Castillo y colaboradores.<sup>7,8</sup> En Panamá, Bayard y colaboradores reportaron dos casos con hiperamilasemia (294 y 437 UI/L) de siete pacientes con SCPH por virus Choclo.<sup>9</sup>

La presencia de antígenos de Hantavirus en tejido

pancreático de pacientes con SCPH, fue documentado mediante inmunohistoquímica por Zaky y colaboradores.<sup>10</sup> La enfermedad por Hantavirus es conocida desde hace décadas en Asia y Europa. La Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHRS) es prevalente en estos continentes, enfermedad sobre la cual existe mayor información sobre hiperamilasemia y pancreatitis. Bren y colaboradores describieron la presencia de pancreatitis en cuatro de 33 pacientes con FHRS.<sup>16</sup> Bui-Mansfield y colaboradores señalaron la presencia de pancreatitis en siete de nueve pacientes estudiados (78%), no obtuvieron asociación estadísticamente significativa entre el nivel de amilasemia y la severidad, así como tampoco con la letalidad (15%). En la FHRS la pancreatitis podría originarse en el edema retroperitoneal característico de esta patología causado por congestión vascular, aumento de la permeabilidad capilar y a microhemorragias, lo cual fue apoyado histológicamente.<sup>19,20</sup>

Chapman y colaboradores describen que en 30 casos de SCPH en los cuales se administró ribavirina, los efectos adversos secundarios fueron: anemia (71%) y pancreatitis en un 5%. Sin embargo, los casos que cursaron con pancreatitis ocurrieron en pacientes graves sin poder descartar si la ribavirina contribuyó realmente a la aparición de la pancreatitis o ésta tuvo otra causa.<sup>21</sup>

Ninguno de los 54 casos reportados en este estudio recibió ribavirina. La hiperamilasemia ocurrió en los casos severos de SCPH por virus Andes en nuestra serie, por lo que no podemos descartar que se haya debido a trastornos ocasionados por una falla multiorgánica (FOM), principal limitación de este estudio, a pesar de que la hiperamilasemia no se correlacionó con la letalidad, a diferencia de lo que habitualmente ocurre en caso de FOM. Por lo que sugerimos se solicite amilasemia en los sujetos con SCPH y se correlacione con otros parámetros de laboratorio sugerentes de falla multiorgánica, especialmente en los casos graves.

## REFERENCIAS

1. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Sotomayor P., E.U. Viviana y Aguilera S., Ximena. Epidemiología de la infección humana por hantavirus en Chile. *Rev Chil Infect* 2000;17: 220-32.
2. Baró A, Michel, Vergara O, José and Navarrete C, Maritza. Hantavirus en Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. *Rev Med Chil* 1999;127:1513-23
3. Lopez N, Padula P, Rossi C, et al. Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Virus Res* 1997;50:77-84.
4. Diagnóstico y Manejo del Síndrome Cardiopulmonar por hantavirus. Editor: Dr. J. Szot. Ministry of Health of Chile. 2002: 16-17.
5. Manejo del paciente crítico con síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Editors: P.Vial, F. Valdivieso and M. Ferrés. 2004: 31.
6. Castillo C, Naranjo J, Sepulveda A, Ossa G and Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile. *CHEST* 2001;120:548-54.
7. Castillo H., Constanza y Ossa A., Gonzalo. Síndrome pulmonar por hantavirus Andes en Chile. *Rev Chil Enferm Resp* 2002;18:35-46.
8. Bayard V, Kitsutani PT, Barria EO, et al. Outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Los Santos, Panama, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2004;10:635-42.
9. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995;146:552-79.
10. Rossi C, Ksiazek T. Enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA). In: Lee HW, Calisher C, Schmaljohn C, Editors. *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 1999: 87-91.
11. Clement J, Neild G, Maes P, Leirs H, Matiz P and Van Ranst M. *Emerg Infect Dis* 2007, 13: 345.
12. Marcelo Simão Ferreira: Hantaviruses. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Évol.* 36 Éno.1É ÉUberabaÉJan./Feb.É2003.
13. Hjelle B, Goade D, Torrez- Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL and RawlinGS J. Hantavirus Pulmonary Syndrome, Renal Insufficiency, and Myositis Associated with Infection by Bayou Hantavirus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 495-500.
14. Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, Scholz L, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Southern Chile. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1438-1443.
15. Bren AF, Pavlovic S-K, Koselj M, Kandus A, Kveder R: Acute renal failure due to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Renal Failure* 1996; 18: 635-8.
16. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis; summary of Atlanta symposium. *Archives of Surgery* 1993; 128: 586-590.
17. Beltrán B., Carlos; Berger F y col. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda. *Rev. Chil. Med. Intensiv* 2001; 16: 100-13.
18. Bui-Mansfield LT, Torrington KG, Kim T. Acute pancreatitis in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Mil Med* 2001;166:167-70.
19. Hjelle B, Jenison SA, Goade DE, et al: Hantaviruses: clinical, microbiologic, and epidemiologic aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995; 32: 469-508.
20. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of openlabel experience. *Ribavirin Study Group. Antivir Ther* 1999;4:211-9