

# Actualidad

## Un Brote inusual de Hantavirus en el Sur de Argentina: ¿Transmisión persona a Persona?

*El síndrome pulmonar por Hantavirus es una zoonosis sostenida por roedores reconocida primero en los Estados Unidos en 1993. La transmisión persona a persona no ha sido informada; sin embargo, en un brote de 20 casos informados aquí, la evidencia epidemiológica sugiere fuertemente esta ruta de transmisión.*

En 1995, un nuevo hantavirus (virus Andes) fue identificado en muestreos de pacientes en el sur de Argentina (1). Los pacientes tuvieron síndrome pulmonar por hantavirus (HPS), una enfermedad descrita 2 años antes en los Estados Unidos, en asociación con el virus sin nombre (un nuevo hantavirus del nuevo mundo) (2,3). Los hantavirus del viejo mundo (Puumala, Seoul, Hantaan, y Dobrava) han sido reconocido como causa de fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) por lo menos desde hace 40 años y son responsables de más de 100.000 casos cada año en Eurasia (4). Los Hantavirus (familia *Bunyaviridae*, género *Hantavirus*) son agentes zoonóticos virales sostenida por roedores que se creyó inicialmente que se transmitían a humanos primariamente por inhalación de excreciones infectadas de roedores (4). La transmisión persona a persona de hantavirus no ha sido informada a pesar de los extensos estudios epidemiológicos. Entre el 22 de Septiembre y el 5 de Diciembre de 1996, 18 casos de HPS ocurrieron en residentes o visitantes a los pueblos de El Bolsón, Bariloche, y Esquel en el sur de Argentina. Dos personas más que

tuvieron contacto con pacientes de El Bolsón pero no habían visitado el área, contrajeron HPS durante este período (5). Cinco de los pacientes fueron médicos; tres fueron directamente responsables del cuidado clínico de un paciente con HPS. Los nexos epidemiológicos entre todos menos cuatro de los casos y la baja densidad de población de roedores en el área, sugiere fuertemente la transmisión persona a persona del HPS durante este brote.

Casos esporádicos de HPS y casos posibles de HFRS desde 1987, han sido identificados retrospectivamente en Argentina (6). En 1995, el material genético del virus Andes, un único hantavirus, fue identificado en los pulmones de un paciente de El Bolsón (población ~15.000) en el sur de Argentina (1). El brote de HPS informado en esta comunicación comenzó el 22 de Septiembre de 1996, cuando el paciente índice de 41 años de edad (paciente I) (también de El Bolsón) se enfermó con HPS (Figura 1). El Bolsón, un pueblo rural en la Provincia de Río Negro, está aproximadamente a 350 metros sobre el nivel de mar al pie de la cordillera de los Andes. Los pacientes que re-

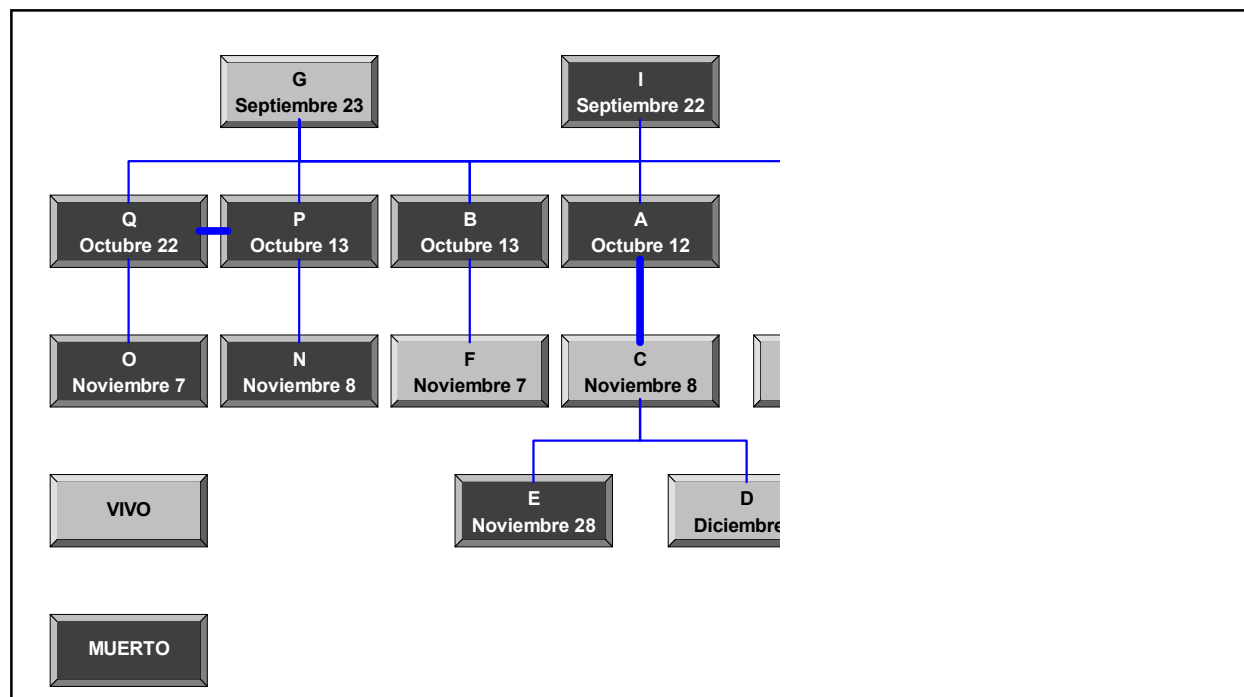


Figura 1. El árbol de transmisión para los casos de HPS en el sur de Argentina, Septiembre-Diciembre de 1996, indicando fechas de iniciación de síntomas, condición de supervivencia, y propuestas de líneas de transmisión. Las líneas de transmisión son hipotéticas ya que muchos de los pacientes tuvieron contacto con múltiple pacientes con HPS. Las líneas en negrita denotan esposo y esposa. Los dos casos esporádicos, U y R, no se muestran.

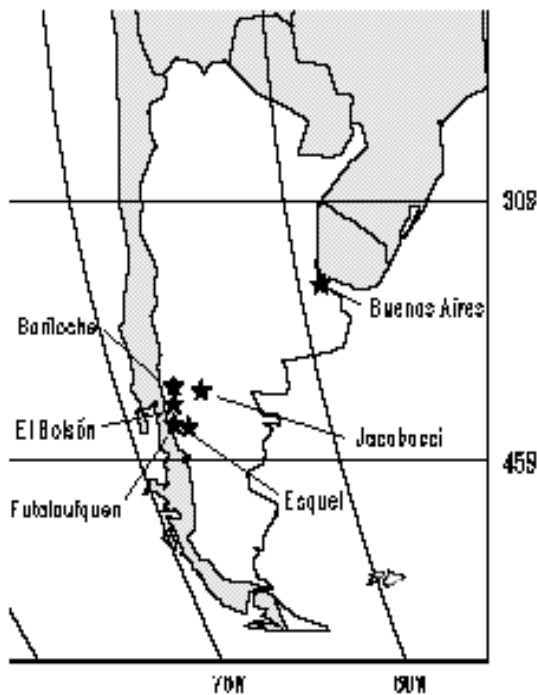


Figura 2. Ciudades involucradas en el brote de HPS en 1996 en el sur de Argentina.

quieren cuidado intensivo son trasladados a Bariloche (población 80.000), 150 kilómetros al norte (Figura 2).

Los casos potenciales fueron identificados por médicos locales familiarizados con los aspectos clínicos del HPS (3) y fueron aceptados como casos cuando un ensayo inmunoenzimático detectó anticuerpos IgM reaccionando con el virus Sin Nombre y/o cuando la transcriptasa reversa y la reacción en cadena de la polimerasa detectó el ARN hantaviral (1,2,6,7). Las secuencias virales indicaron un hantavirus relacionado, pero claramente distinto del virus Sin Nombre; están en marcha secuenciados adicionales y estudios filogenéticos.

Veintiuno y 20 días, después respectivamente del paciente índice fueron sintomáticos, su madre de 70 años de edad (paciente B) y uno de sus doctores (paciente A) contrajeron HPS. La esposa del doctor, también una doctora (paciente C), se enfermó con HPS 27 días después de los primeros síntomas de su esposo (19 días después de su muerte). Ella viajó a Buenos Aires para la atención médica. En un hospital de Buenos Aires, una doctora que la admitió (paciente D) estuvo 1 hora tomando la historia clínica y examinándola. La doctora (paciente D) aplicó presión en el sitio de la venipuntura sobre el brazo del paciente C con múltiples capas de gasa; no ocurriendo un contacto obvio con sangre. El único otro contacto entre esta doctora y el paciente C ocurrió 2 días después, cuando la doctora visitó brevemente la unidad de cuidado intensivo del hospital para asistir a otro paciente. Veinticuatro días después de asistir al paciente C, la doctora se enfermó con HPS. La doctora, paciente D, no había viajado fuera Buenos Aires, y no informó con-

tacto con roedores durante los 2 meses que precedieron su enfermedad (5).

Una doctora de 40 años (paciente E) de Buenos Aires contrajo HPS 17 días después que el paciente C fue admitido al hospital. Esta doctora era una amiga de los pacientes A y C y estuvo 3 días en El Bolsón después de la muerte del paciente A. Visitó al paciente C frecuentemente en el hospital pero no estuvo involucrada directamente en el manejo clínico de ningún paciente de HPS. Un quinto doctor con HPS (paciente F) informó tener contacto cercano con varios pacientes con HPS. Intubó al paciente B y examinó a los pacientes I y G. También tuvo contacto diario con su colega, (el paciente A), y habló brevemente con la hermana del paciente I (paciente H), su cuñado (paciente J), y un amigo (paciente K).

En el funeral del paciente B, la casera de la paciente I (paciente L) estaba ya sintomática. Ella volvió a Buenos Aires en coche con los pacientes H, J, y su hija (paciente M). Los síntomas se desarrollaron en tres ocupantes del automóvil 11, 15 y 29 días posteriores, respectivamente, después de la vuelta del paseo a Buenos Aires. Ninguna evidencia de infestación con roedores fue encontrada cuando el automóvil fue examinado 3 semanas luego. Aunque los pacientes H y J habían permanecido en el hogar del paciente I por varias noches, el paciente M no había ido a El Bolsón en los meses precedentes, viajando sólo a Jacobacci (~402 km de El Bolsón) para el funeral del paciente B.

Un segundo grupo de casos de HPS ocurrieron en Bariloche. Cuatro personas que habían visitado o trabajado en el hospital al que muchos de los pacientes de El Bolsón fueron transferidos (una moderna unidad de 40 camas con 3 camas de terapia intensiva) contrajeron HPS: la recepcionista nocturna del hospital (paciente N), una mujer de 40 años (paciente O) que visitó a un paciente no relacionado, un hombre de 27 años (paciente P), y su esposa (paciente Q). Los Pacientes P y Q desarrollaron una relación cercana con la paciente N durante sus reiteradas visitas al hospital entre el 20 de Septiembre (cuando nació su bebé de 27 semanas de gestación) y el 27 de Octubre (cuando el bebé murió). Los tres compartieron mate (una infusión local que se bebe mediante una bombilla de metal de uso común), y el paciente P ocasionalmente descansó en la cama del paciente N. El bebé comenzó con distensión abdominal y «shock» 37 días después del nacimiento. Los signos clínicos sugirieron enterocolitis necrotizante, pero ninguna muestra de suero o de tejidos del infante estuvieron disponibles para el diagnóstico definitivo.

Los restantes tres pacientes de HPS en El Bolsón durante este período fueron hombres de 44 años (paciente G), 29 años (paciente R), y 14 años (paciente T). Los Pacientes G y T eran amigos o conocidos de uno o más de los pacientes de HPS, pero no recordaron contacto con un paciente HPS en las 6 semanas antes de la iniciación de sus síntomas.

Ambos pacientes R y probablemente el U tu-

vieron casos coincidentes esporádicos de HPS. El paciente R vivió en las montañas Chilenas y tuvo síntomas prodrómicos de HPS a la llegada a El Bolsón. El Paciente U, un hombre de 33 años que vivía y trabajaba en el Parque Nacional Futalaufquén, Provincia de Chubut (150 km al sur de El Bolsón), también contra-jo HPS durante este período pero es improbable que haya tenido contacto con pacientes con HPS en El Bolsón.

En total, 11 (55%) de los 20 pacientes fueron varones, la edad promedio fue de 38 años (rango 13-70 años), y la tasas de caso-fatalidad fue del 50%. La tasa de muerte en los casos para los cuales fueron identificados nexos epidemiológicos (Figura 1) fue menor durante la etapa posterior del brote (tres de nueve pacientes con síntomas iniciales en Noviembre-Diciembre, murieron comparados con seis de siete pacientes con síntomas iniciales en Octubre). El cuadro clínico fue parecido al de HPS en los Estados Unidos, aunque varios aspectos atípicos, tal como la inyección conjuntival y sufusión de cabeza y cuello fueron notados. La tos no ocurrió antes o más frecuentemente en los pacientes de HPS de Argentina que en pacientes de EE.UU., lo que sugiere que la tos no fue el factor crítico en la transmisión persona a persona.

Al principio de la investigación de este brote, la atención fue enfocada en la casa de ladrillos del paciente índice, era una de las varias residencias ubicadas en una propiedad semirural sobre los bordes de El Bolsón. Varias semanas antes que el paciente I llegué a enfermarse, él y los pacientes B y L se mudaron desde una cabaña de madera a la casa de ladrillos. Dos doctores (pacientes A y F) realizaron visitas a esta casa, y los pacientes H y J permanecieron allí por lo menos una noche durante Noviembre de 1996. Los otros 13 pacientes de HPS en el brote no visitaron la casa. Un mes después de la iniciación de los síntomas del paciente I, un examen de la casa de ladrillo y otras estructuras cercanas hallaron a los edificios bien construidos sin sitios obvios para la entrada de roedores y sin evidencia de infestación por roedores (como lo fue confirmado por estudios de atrape). Los atrapés en y alrededor del hogar de El Bolsón y de los pacientes de Bariloche brindaron pocos roedores. El éxito de atrape (p. ej., número de roedores capturados por 100 noches de trampa) en áreas vecinas de vegetación natural o movida indicó una baja densidad de población de roedores. La identificación y pruebas serológicas de los roedores capturados están en marcha. El bajo éxito de tasa de atrape contrastó con el del el brote de HPS en 1993 en el sudoeste de los Estados Unidos, cuando los roedores fueron abundantes totales y significativamente más numerosos tanto en los hogares como en los alrededores de los hogares de pacientes comparados con los hogares controles y sus alrededores (8).

La probable transmisión de hantavirus desde el paciente C a su doctora (Paciente D) es la mejor evidencia epidemiológica disponible para apoyar la hipótesis que la transmisión persona a persona de

hantavirus ocurrió durante este brote. Cuando se consideraron separadamente, los nexos entre otros pacientes argentinos con HPS fueron menos convincentes. Sin embargo, cuando los contactos entre pacientes se consideraron colectivamente, la probabilidad de transmisión persona a persona jugó un papel importante en este brote. Una comparación del éxito relativo de los esfuerzos de atrape de roedores en los últimos 20 años indicaron que la densidad de población de roedores en el área general del brote durante el brote de 1996 fueron inferiores que el promedio (Pearson O, com. pers. 1996), agregando mayores apoyos para la hipótesis de la transmisión persona a persona. Es altamente improbable que la baja densidad de población de roedores observada fue el resultado de una declinación precipitosa en las poblaciones de roedores en el final del brote. Las poblaciones de roedores en el noreste de la Patagonia están en niveles mínimos a principios de la primavera y representa sólo los animales que han sobrevivido el invierno. La reanudación de la reproducción incrementa la densidad de población a lo largo de la primavera (Guthmann N, com. pers. 1997), como fue corroborado por el alto porcentaje de animales inmaduros capturados durante el atrape. Así la densidad de población de roedores durante nuestro atrape a fines de primavera es probable que haya sido más alto que la densidad cuando el comenzó el brote.

El modelo único de transmisión persona a persona en este brote no ha sido un aspecto de la epidemiología del hantavirus; de hecho, un estudio realizado en Nuevo México en 1993 no encontró enfermedad o anticuerpos contra hantavirus en muestras de suero tomadas de 396 trabajadores de salud pública, incluyendo 266 que habían estado expuestos a pacientes con HPS o sus fluidos corporales 2 a 6 semanas antes (9). La alta relación de la tasa de caso-fatalidad ha excluido una descripción detallada de la naturaleza exacta del contacto entre casos. Además, el modo probable de transmisión, sea por, contacto directo, aerosoles o fomites, aún no se conoce. Debido a que los hantavirus son difíciles de aislar y cultivar, pocos intentos se han hecho para estudiar la excreción del virus en pacientes o para evaluar la estabilidad viral bajo condiciones ambientales diferentes. Los esfuerzos para definir la etapa infecciosa de la enfermedad y el tipo y duración del contacto que puede haber conducido a la transmisión continúan. Las secuencias genéticas del virus de pacientes y roedores están siendo determinadas para definir más claramente el modelo de transmisión. En ausencia de cualquier evidencia definitiva para la transmisión nosocomial del virus Sin Nombre o de virus relacionados en los Estados Unidos, es prematuro sugerir cambiar las directivas existentes para el cuidado de pacientes con HPS. Sin embargo, el nivel de sospecha debería elevarse para investigar cualquier persona sospechosa de diseminación persona a persona de esta zoonosis mantenida por roedores. Estudios epidemiológicos adicionales y de laboratorio se necesitan para aclarar los requisitos

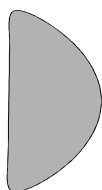
para proteger tanto a los trabajadores de salud pública como a otras personas de las infecciones por hantavirus en la Patagonia.

Rachel M. Wells, \* Sergio Sosa Estani, † Zaida E. Yadon, ‡ Delia Enria, ¶ Paula Padula, ‡ Noemi Pini, † James N. Mills, \* Clarence J. Peters, \* Elsa L. Segura, ‡ y el Grupo de Estudios del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en la Patagonia§

\*Centers For Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; †Instituto Nacional de Chagas «Dr. Mario Fatała Chaben,» Buenos Aires, Argentina; ‡Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Buenos Aires, Argentina; ¶Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas «Dr. Julio I. Maiztegui,» Buenos Aires, Argentina

§ N. Guthmann, Centro Regional Universitario Bariloche; E. Argüelo, F. Klein, R. Levy, C. Nagel, Fundación Favorolo; R. Calfin, F. de Rosas, M. Lazaro, M. Rosales, P. Sandoval, Hospital Bariloche; L.A. Albornoz, R. L. Antonia, J. C. Becerra, W.H. Benitez, A. Broide, C. Flandes, A. Honik, J. Meza, L. Paganini, A. Resa, G. Roberts, P. Rodriguez, I.E. Rojo, G. Suppo, A. Werenicz, S. Wisky, Hospital El Bolson; H. Quiroga, Hospital El Hoyo; C.A. Cohen Arazi, L. Bogni, R. Lombardelli, B. Salvagno, C. Simeone, Hospital Esquel; L. Clara, Hospital Italiano de la Ciudad de Buenos Aires; M. del Castillo, Hospital Nacional de Clínicas «José de San Martín»; J.L. Becker, H. Lopez, M. Palmigiani, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas «Dr. Julio I. Maiztegui»; M. Amezttoy, A. Lawryniewicz, Instituto Nacional de Epidemiología «Dr. Juan H. Jara»; A. Edelstein, Instituto Nacional de Microbiología «Dr. Carlos Malbran»; A. Aguilera, V.O. Vigil, Instituto Nacional de Parasitología «Dr. Mario Fatała Chaben»; R. Chuit, C. Riva Posse, Ministerio de Salud y Acción Social; C. Barclay, L. Caride, E. De Orta, M. Furque, A. Picone, L. Samengo, Sanatorio San Carlos; R. Fernandez, R. Gonzales, Sistema Provincial de Salud, Esquel; O. Arellano, G. Cantoni, E. Larriou, J. Vilosio, Sistema Provincial de Salud, Provincia de Río Negro; K. Busico, A. Khan, T.G. Ksiazek, W. Terry, J. Young, S. Zaki, Centers for Disease Control and Prevention.

4. McKee KT, LeDuc JW, Peters CJ. Hantaviruses. In: Belshe R, editor. Textbook of human virology, 2nd edition. St. Louis: Mosby Year Book, Inc., 1991:615-32
5. Enria D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Riva Posse C, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires)* 1995;58:709-11.
6. Parisi M, Enria D, Pini NC, Sabatini MS. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1995;56:1-13.
7. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52:1017-23.
8. Childs JE, Krebs JW, Ksiazek TG, Maupin GO, Gage KL, Rollin PE, et al. A household-based, case-control study of environmental factors associated with hantavirus pulmonary syndrome in the southwestern United States. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:393-7.
9. Vitek CR, Breiman RF, Ksiazek TG, Rollin PE, McLaughlin JC, Umland ET, et al. Evidence against person-to-person transmission of hantavirus to health care workers. *Clin Infect Dis* 1996;22:824-6.



## Referencias

1. Lopez N, Padula P, Rossi C, Lazaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996;220:223-6.
2. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin P, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993;262:914-7
3. Khan A, Khabbaz RF, Armstrong L, Holman RC, Bauer SP, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 cases. *J Infect Dis* 1996;173:1297-303