

SINDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS EN EL SUR ANDINO ARGENTINO

MARIA ESTER LAZARO¹, AMANDA J. RESA², CARLOS M. BARCLAY³, LILIANA CALANNI⁴, LUIS SAMENGO¹, LUCIA MARTINEZ¹, PAULA J. PADULA⁵, NOEMI PINI⁶, MARIA BEATRIZ LASALA⁷, BORIS ELSNER⁷, DELIA A. ENRIA⁶

¹ Hospital Zonal Bariloche; ² Hospital de Area El Bolsón, El Bolsón, Pcia. de Río Negro; ³ Sanatorio San Carlos, San Carlos de Bariloche, Río Negro; ⁴ Hospital Provincial de Neuquén, Neuquén; ⁵ Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, A.N.L.I.S., Dr. Carlos Malbrán, Buenos Aires; ⁶ Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, Dr. Julio Maiztegui, A.N.L.I.S., Pergamino; ⁷ Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El virus Andes fue identificado en 1995 como el agente etiológico del Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en la región surandina argentina. En este trabajo describimos la presentación clínica de 25 casos de SPH confirmados adquiridos en la zona entre 1993 y septiembre de 1999. La edad media fue de 34 años (rango 11-70) y el 72% eran varones. Las características clínicas fueron similares a las referidas para el virus Sin Nombre (VSN), con algunas diferencias: se presentó inyección conjuntival en 10 casos (42%), rubicundez facial en 8 (33%), fauces congestivas en 7 (29%) y petequias en 3 casos (12%). El laboratorio mostró urea plasmática elevada en 83% de los casos (media 0.77 g/l; rango 0.31-2.01) y en el 56% la creatinemia superó 20 mg/l (media 26.8 mg/l; rango: 9.6-110); en 12/12 pacientes el sedimento urinario fue patológico con proteinuria, hematuria y cilindros granulados. Las transaminasas, elevadas en el 90% de los casos, superaron 5-10 veces su valor normal en el 50% de los pacientes. La creatinfosfoquinasa estuvo elevada en 11/14 casos. Dos pacientes requirieron hemodiálisis. Se observó miocarditis mononuclear en dos casos, un hallazgo no descrito para VSN. La letalidad fue del 44% y diez pacientes fallecieron dentro de los primeros 10 días de enfermedad. Durante el brote de SPH por virus Andes en 1996 hubo evidencias epidemiológicas y moleculares de transmisión interpersonal no demostrada hasta entonces para otros miembros del género hantavirus. Estos datos muestran algunas diferencias clínicas del SPH por virus Andes con mayor frecuencia de compromiso renal que el descrito para el VSN.

Abstract *Hantavirus pulmonary syndrome in Southern Argentina.* Andes virus was identified in 1995 as the etiologic agent of Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) in Southern Argentina. We describe herein the main clinical characteristics of 25 HPS confirmed cases acquired in this area between 1993 and September 1999. The mean age was 34 years (range 11-70), with 72% males. Clinical characteristics were similar to those previously reported for Sin Nombre virus (SNV) cases. However, in this group of patients we also observed conjunctival injection in 10/25 (42%), facial flushing in 8/25 (33%), pharyngeal congestion in 7/25 (29%) and petechiae in 3/25 (12%). On the other hand, BUN was increased in 83% of cases (mean 0.77 g/l range 0.31-2.01). Mean serum creatinine concentration was 26.8 mg/l (range: 8.1-110 mg/l) with serum creatinine being higher than 20 mg/l in 8/15 patients (53%). Urinalysis was abnormal in 12/12 cases and was characterized by presence of proteins, red blood cells and granular casts. Aminotransferases were increased in 90% of cases with levels 5-10 times over normal values in 50% of cases. Serum creatine kinase concentration was elevated in 11/14 cases. Two patients required hemodialysis. Case fatality rate was 44% (11/25) and 10 of these cases died among the first 10 days of illness. Mononuclear myocarditis was observed in two cases, a finding that has not been reported for SNV cases. During the 1996 HPS outbreak in Southern Argentina due to Andes virus, there were epidemiological and molecular evidences of person-to-person transmission, a feature not previously shown for other members of the hantavirus genus. These data would also be indicative of some distinctive clinical characteristics of HPS caused by Andes virus, with more frequent renal involvement than in SNV cases.

Key words: Hantavirus, Hantavirus pulmonary syndrome, Andes virus

Los hantavirus son virus ARN, pertenecientes a la familia Bunyaviridae. Se mantienen en la naturaleza por la infección crónica de roedores de la familia Muridae,

que constituyen sus reservorios naturales. Se considera que la principal vía de transmisión al hombre es por inhalación de aerosoles provenientes de roedores infectados. Los hantavirus del Viejo Mundo –virus Hantaan, Seoul, Dobrava y Puumala– se localizan en el territorio euroasiático (con excepción del Seoul que se considera de distribución mundial) y ocasionan diversas enfermedades agrupadas bajo el nombre de Fiebres Hemorrágicas con Síndrome Renal (FHSR), con una incidencia

Recibido: 28-I-2000

Aceptado: 13-IV-2000

Dirección postal: Dra. María Ester Lázaro, Otto Goedecke 246, 8400 San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina
Fax: (54-0294) 4422300 e-mail: melazaro@cpsarg.com

anual de alrededor de 200 000 casos^{1, 2}. En 1993 la investigación de un brote de una enfermedad febril con insuficiencia respiratoria ocurrido en el suroeste de los Estados Unidos permitió que se descubriera un nuevo hantavirus al que se denominó Virus Sin Nombre (VSN). Su reservorio se identificó en el roedor silvestre *Peromyscus maniculatus*. A esta enfermedad se la denominó Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH)^{3, 4, 5, 6}. Investigaciones ulteriores han identificado al menos 13 hantavirus en América, con reservorio en roedores de la subfamilia Sigmodontinae, 6 de ellos asociados a SPH⁷. La notificación de más de 500 nuevos casos en Argentina, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, EE.UU, Paraguay y Uruguay puso en evidencia su amplia distribución en este continente^{7, 8}.

En Argentina, estudios serológicos realizados durante la década de 1980 en humanos y roedores demostraron la existencia de infecciones por hantavirus en la población general y en personal de laboratorio así como en roedores silvestres y de laboratorio^{9, 10}. Los 258 casos notificados en el país hasta noviembre de 1999 se distribuyen en tres zonas geográficas: norte (provincias de Salta y Jujuy), central (provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos) y surandina (provincias de Neuquén, Río Negro y Chubut)^{11, 12, 13, 14}. Se han identificado hasta el momento cuatro genotipos asociados a SPH: Orán en el norte y Andes en el sur, ambos con reservorio en *Oligoryzomys longicaudatus*; Lechiguanas en la zona central, con reservorio en *O. flavescens*, y HU39694 con reservorio aún desconocido; los genotipos Pergamino y Maciel, identificados en roedores en el área central, y Bermejo en el norte no han sido asociados a enfermedad humana^{15, 16, 17}.

En la zona surandina el SPH fue identificado en 1995 a partir de un brote familiar ocurrido en la localidad de El

Bolsón^{18, 19}. Desde entonces la notificación de casos se extendió a la región surandina de Argentina y Chile, y los estudios retrospectivos evidenciaron la existencia de casos compatibles con SPH en el área desde al menos fines de la década de 1980⁸. En la primavera de 1996 ocurrió un brote con epicentro en las ciudades de El Bolsón y San Carlos de Bariloche. Los datos epidemiológicos, moleculares y ecológicos de la investigación realizada confirmaron la transmisión persona a persona del virus Andes, siendo ésta la primera evidencia de contagio interhumano de un hantavirus^{20, 21, 22}. La variante del virus Andes secuenciada en los casos de contagio interpersonal de este brote fue llamada Epilink/96²².

El objetivo de este trabajo es describir la presentación clínica de los casos de SPH en la zona surandina argentina e investigar la posibilidad de diferencias respecto a lo descrito en otras regiones y para otros genotipos causantes de SPH.

Materiales y métodos

Area y población de referencia

La zona surandina comprende la franja occidental de las provincias de Neuquén, Río Negro y Chubut en la Patagonia argentina, separada de Chile por la cordillera de los Andes. Los pacientes estudiados residían en las provincias de Río Negro y Neuquén, entre los paralelos 36° y 42° latitud sur y los meridianos 68° y 72° longitud oeste (Fig. 1).

Se incluyeron en este análisis casos de SPH confirmados con infección adquirida en el área surandina. Se consideró caso confirmado a aquél que reunía los criterios de caso clínico o potencial y evidencia de infección aguda por una o más de las siguientes pruebas positivas: a) detección de anticuerpos IgM específicos contra hantavirus o seroconversión por IgG; b) detección de ARN de hantavirus por reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR); c) detección de antígenos de hantavirus en

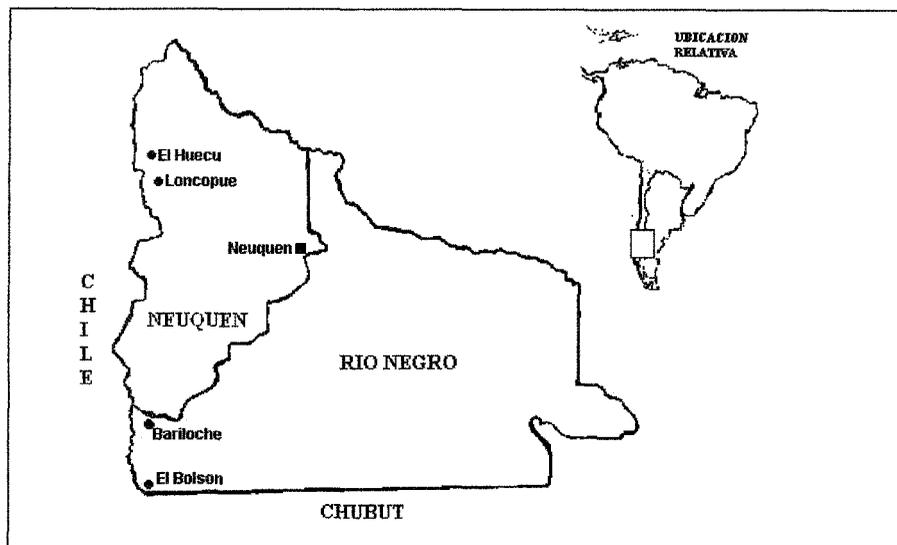


Fig. 1.— Área de procedencia de los casos de SPH incluidos en el estudio.

tejidos por inmunohistoquímica^{7, 23}. Se consideró caso clínico o potencial al caracterizado por un síndrome febril seguido de distrés respiratorio del adulto y/o infiltrados intersticiales difusos bilaterales en la radiografía de tórax e hipoxemia⁵. Se consideró que el contagio se produjo en el área surandina si el paciente había permanecido en ella durante los 45 días previos al inicio de los síntomas.

Serología

Se investigó la presencia de IgM e IgG por técnica de enzoinmunoensayo (ELISA) utilizando antígeno recombinante VSN para la detección de IgG y antígeno VSN obtenido a partir de lisado de células infectadas inactivadas por radiación gamma y líquido ascítico hiperinmune para la detección de IgM por ELISA de captura²⁴. A partir de la muestra de pulmón de un caso ocurrido en abril de 1995 se amplificó la nucleoproteína viral y se obtuvo antígeno recombinante Andes expresado en *Escherichia coli*. El mismo fue utilizado en los casos producidos a partir de julio de 1995 tanto para el test de ELISA IgG como para el test de ELISA IgM de captura. El antisuero específico fue obtenido en conejos²⁵. Las diluciones de los sueros de pacientes empleadas en todos los casos fueron de 1:100 a 1:6 400 (factor 4). Una dilución de suero fue considerada positiva si la densidad óptica ajustada por sustracción de la absorbancia con antígeno negativo fue > 0.20. Los sueros con títulos mayores de 1:400 fueron considerados positivos.

Extracción del ARN, amplificación por RT-PCR y secuenciación

La extracción de ARN se efectuó a partir de tejido de autopsia, sangre total, coágulo sanguíneo o suero²⁶. La amplificación del ARN viral fue realizada con la reacción de RT-PCR anidada o semianidada. Los productos de la PCR fueron separados y purificados en gel de agarosa, posteriormente las secuencias fueron obtenidas por el método de elongación cíclica de cadena utilizando los didesoxinucleótidos como terminadores de las mismas. Los cebadores utilizados para la amplificación de los diferentes fragmentos de S y M (G1a y G2) fueron previamente descritos^{15, 27}.

Anatomía patológica

Se estudiaron tejidos provenientes de cuatro autopsias parciales (cuatro hígados, dos pulmones, dos bazo y dos corazones) y de una autopsia completa. Las muestras fueron fijadas en formol neutro, incluidas en parafina y se colorearon los cortes con hematoxilina-eosina, hematoxilina fosfotúngstica y PAS.

Inmunohistoquímica

Los tejidos fueron procesados de manera similar a la descripta anteriormente. Los cortes fueron digeridos con proteinasa K (0.1 mg/ml) para su recuperación antigénica y bloqueo con suero normal de cerdo. Luego se incubaron con anticuerpo monoclonal anti-hantavirus y se aplicó un anticuerpo puente y un complejo fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina como sistema enzimático (LSAB 2 DAKO). Se usaron dos sustratos con resultados semejantes (naphthol/fast red y new fuchsin). Después de contra-colorear con hematoxilina, se utilizó medio de montaje acuoso²⁸.

Recolección y análisis de datos

Se revisaron las historias clínicas de los casos notificados en el área hasta septiembre de 1999, utilizándose para el registro de datos de todos los pacientes una ficha única estandarizada. Desde el Hospital Zonal de Bariloche se

coordinó la recolección de datos con los médicos que participaron en la atención de casos. Se tabularon datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio considerando las siguientes variables: sexo, edad, residencia, ocupación, oportunidad de contagio, síntomas, signos, radiología y laboratorio, evolución clínica, tratamiento, complicaciones, secuelas y estudios microbiológicos y serológicos. Se consideró hipertermia a la temperatura axilar mayor de 38 °C; taquipnea a la frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto, taquicardia a la frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto e hipotensión a cifras de presión sistólica inferiores a 100 mmHg. Para los valores de laboratorio se tomaron como límites máximos (Mx) o mínimos (Mn) normales los siguientes: hematocrito (Mx) 50% en hombres y 45% en mujeres; recuento leucocitario (Mx) 10 000/mm³; neutrófilos (Mx) 70%; formas en banda (Mx) 5%; recuento de plaquetas (Mn) 150 000/mm³; uremia (Mx) 0.40 g/l; creatinemia (Mx) 14 mg/l; albuminemia (Mn) 3.5 g/dl; proteinemia (Mn) 5.5 g/dl; creatininfosquinasa -CPK- (Mx) 80 U.I./l; alaninoaminotransferasa -ALT- (Mx) 22 U.I./l; aspartatoaminotransferasa -AST- (Mx) 22 U.I./l; lacticodehidrogenasa -LDH- (Mx) 240 U.I./l; fosfatasa alcalina -FA- (Mx) 50 U.I./l; tiempo de protrombina (Mn) 80%.

Para el ingreso y análisis de los datos se utilizó el programa Epi-info versión 6.04 (CDC, Atlanta y Organización Mundial de la Salud). El estudio fue retrospectivo (1993-1996) y prospectivo (1997-septiembre 1999).

Resultados

Se incluyeron en el estudio 25 casos de SPH. Se confirmó infección aguda por hantavirus en 24 de ellos dentro del período marzo 1995-septiembre 1999 y se incorporó a la serie un paciente que enfermó en 1993. Este último presentó durante su internación clínica compatible con SPH y estudios negativos para otros patógenos; en el estudio serológico realizado dos años después se comprobó presencia de IgG antihantavirus. Fallecieron 11 de los 25 pacientes (letalidad 44%). Los casos fueron asistidos en un total de 12 centros, 8 del área pública y 4 del sector privado. Dos pacientes viajaron durante el período prodrómico a Tucumán y Buenos Aires respectivamente, y fueron asistidos en dichas ciudades, distantes más de 1 800 km de la zona. Los restantes hospitales pertenecían a las provincias de Río Negro y Neuquén. Durante el curso de su enfermedad cinco pacientes (16%) fueron asistidos en tres hospitales, siete (28%) recibieron atención en dos instituciones y 13 (56%) en un único centro.

Epidemiología

Todos los pacientes eran de raza blanca. Dieciocho casos (72%) eran varones. La edad media fue de 34 años (rango: 11 a 70 años), con cuatro casos (16%) de 11, 12, 14 y 15 años respectivamente. El 80% de los casos residían dentro de la provincia de Río Negro, en las localidades de El Bolsón (13) y S. C. de Bariloche (7).

Los residentes de la provincia de Neuquén procedían de El Huecú (2), Loncopué (1) y Neuquén capital (1). Un paciente vivía en Segundo Corral, localidad rural chilena vecina a El Bolsón, donde fue asistido.

Los 25 pacientes incluidos vivían en el área de estudio. Ocho casos (32%) tenían contacto rural habitual por sus ocupaciones: cuatro de ellos eran trabajadores de campo y los cuatro restantes se desempeñaban como refugiero de montaña, hidromensurador, estudiante de escuela agraria y repartidor de gaseosas respectivamente. Se identificaron situaciones específicas de riesgo sólo en dos casos: entrada a un depósito cerrado y contacto con roedores muertos y excretas en un paciente y, en el caso del refugiero de montaña, contacto estrecho cotidiano con roedores silvestres que alimentaba como mascotas. Trece pacientes enfermaron entre el 22 de septiembre y el 9 de noviembre de 1996 y seis de los 12 casos restantes se presentaron en los meses de otoño. Los 13 casos mencionados pertenecían al brote de la primavera de 1996 y diez de ellos estaban ligados por contacto interpersonal con otro caso. El tipo de contacto fue de convivencia matrimonial, social, en el ambiente hospitalario y por atención médica directa. Existió contacto interpersonal en el brote que permitió la primera identificación del SPH en la zona en abril de 1995, en el cual cuatro miembros de una familia enfermaron en forma escalonada 21, 24 y 28 días después del primero. En otro caso de esta serie, una mujer de Loncopué, se comprobó que su esposo había enfermado 20 días antes con un cuadro clínico compatible con SPH de evolución fatal, en el que no se pudieron realizar estudios confirmatorios por falta de muestras.

Presentación clínica

Se registraron antecedentes patológicos previos en nueve pacientes (36%). Un caso tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hidatidosis y desnutrición severa asociados; cada uno de los restantes casos presentaron una de las siguientes comorbilidades: infección por HIV (categoría B3 del CDC), triquinosis, fiebre reumática, hipertensión arterial, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, epilepsia y hemorragia digestiva. Cuatro pacientes eran alcoholistas y tres de éstos también eran fumadores. Ningún paciente recibía corticoides u otras drogas inmunosupresoras. Dos mujeres tenían antecedentes obstétricos cursando embarazo de 20 semanas y puerperio, respectivamente.

La primera consulta médica se realizó alrededor del tercer día de enfermedad (media: 2.8 días; rango: 0-7 días), y fue seguida por la internación de los pacientes ante la aparición de los signos de alarma asociados a la fase cardiopulmonar. La duración media del período comprendido entre el inicio de los síntomas y la admisión fue de 4.7 días (rango: 1-10 días) y entre la primera consulta

y la admisión transcurrió un promedio de 1.9 días (rango: 0-10 días). De los nueve casos derivados desde El Bolsón a San Carlos de Bariloche para su internación en unidades de cuidados intensivos (UCI), un paciente falleció durante el traslado y otro murió minutos después de su ingreso a UCI.

La frecuencia de los síntomas se muestra en la Tabla 1. La fiebre estuvo presente en todos los casos desde el inicio, acompañada de gran quebrantamiento general, mialgias intensas generalizadas (76%) y cefaleas (72%). Náuseas y vómitos fueron referidos por el 44% de los pacientes, mientras que sólo presentaron diarrea dos casos. La frecuencia de la disnea y la tos fue del 64%. La disnea se presentó entre 1 y 8 días a partir del inicio de los síntomas, con una media de 4.5 días. La tos también tuvo una presentación tardía, con una media de 3.5 días (rango 1-10 días). Un caso presentó disuria con urocultivo positivo. Ningún paciente refirió congestión nasal, rinorrea ni otalgia.

En sólo 13 pacientes se dispuso del registro de signos previos al ingreso. Se observó hipertermia en todos los casos, fauces congestivas en cinco, y presencia de inyección conjuntival y rubicundez facial en tres pacientes.

Los signos presentes en la admisión se muestran en la Tabla 2. Los signos más frecuentes fueron hiperter-

TABLA 1.- Síntomas en 25 casos de síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH)

Síntoma	Frecuencia N = 25	%
Fiebre	25	100
Mialgias	19	76
Astenia	18	72
Cefaleas	18	72
Disnea	16	64
Tos	16	64
Sudoración	13	52
Escalofríos	12	48
Sed	11	44
Vómitos	11	44
Desasosiego	7	28
Dolor abdominal	5	20
Lumbalgia	6	24
Mareos	4	16
Artralgias	4	16
Dolor torácico	3	12
Diarrea	2	8
Lipotimia	2	8
Insomnio	2	8
Disuria	2	8
Odinofagia	2	8
Dolor de garganta	2	8

mia (79%), taquicardia (63%); taquipnea (58%) e hipotensión (50%). Estos signos fueron casi constantes (92 a 96%) en algún momento de la evolución. La auscultación pulmonar al ingreso fue normal en 14/24 casos, aun en presencia de disnea y radiografía patológi-

ca. Siguieron en frecuencia la inyección conjuntival en 42%, rubicundez facial en 33% y fauces congestivas en 29% de los pacientes. Tres casos presentaron linfadenomegalias pequeñas de ubicación cervical y submaxilar. En dos pacientes se observó confusión mental, asociada a insuficiencia respiratoria severa. Un paciente presentó meningismo franco con LCR normal. Se registró hepatomegalia en tres casos y esplenomegalia en uno. Dos casos tuvieron exantemas, siendo en uno de ellos máculo-papular ubicado en brazos y en el otro purpúrico localizado en cara anterior del tórax. Se observó hematuria macroscópica en un caso. Dos pacientes con evolución fatal presentaron hemorragias: el primero ingresó con hemorragia digestiva masiva (hematemesis), petequias, equimosis y hematomas diseminados, requiriendo 17 unidades de sangre. El laboratorio informó tiempo de protrombina de 58%, KPTT mayor de 2 minutos y 33 000 plaquetas/mm³; no se investigaron PDF; el diagnóstico presuntivo fue coagulación intravascular diseminada (CID). El otro paciente presentó un hematoma lateral de cuello en sitio de punción yugular. Se observaron petequias en otros dos casos además de los arriba mencionados.

TABLA 2.— Signos al ingreso en 24 casos de Síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH)

Síntoma	Frecuencia N = 24	%
Hipertermia	19	79
Taquicardia	15	63
Taquipnea	14	58
Hipotensión	12	50
Inyección conjuntival	10	42
Rales pulmonares	10	42
Rubicundez facial	8	33
Fauces congestivas	7	29
Petequias	3	12
Linfadenomegalias	3	12
Hepatomegalia	3	12
Abdomen doloroso	3	12
Depresión del sensorio	2	8
Deshidratación	2	8
Hemorragias	2	8
Exantema-rash	2	8
Broncorrea	1	4
Meningismo	1	4
Hematuria macroscópica	1	4
Esplenomegalia	1	4

No hay datos de un caso fallecido durante el traslado al hospital

Laboratorio clínico

En cinco pacientes se había solicitado laboratorio previo al ingreso (hemograma, velocidad de eritrosedimentación globular, recuento de plaquetas, glucemia, uremia, LDH, transaminasas) con resultados dentro de valores normales en todos ellos. El sedimento urinario realizado en dos pacientes mostró hematuria y proteinuria. En la Tabla 3 se muestran los resultados del

TABLA 3.— Resultados de laboratorio al ingreso y durante la internación (síndrome pulmonar por Hantavirus, SPH)

Prueba	Valor normal		N	Media	Valor al ingreso		N	Valor durante la internación*		
	Mx.	Mn.			Rango	% PVP		Media	Rango	% PVP
Hematocrito	Mx: M: 50%		18	49.2	(42-62)	33	18	51.5	(43-62)	56
	F: 45%		6	41.8	(32-50)	33	6	44.7	(32-55)	33
Leucocitos/mm ³	Mx: 10 000/mm ³		24	11 033	(4 600-35 600)	29	24	16 104	(4 600-35 600)	75
Plaquetas/mm ³	Mn: 150 000/mm ³		20	122 800	(209 000-40 000)	55	21	79 000	(30 000-165 000)	79
Urea	Mx: 0.40 g/l		24	0.50	(0.11-1.05)	33	24	0.77	(0.31-2.01)	83
Creatinina	Mx: 14 mg/l		18	12.4	(7.4-23.5)	22	16	26.8	(9.6-110)	69
AST	Mx: 22 U.l./l		19	52	(8-231)	68	20	126	(19-350)	95
ALT	Mx: 22 U.l./l		17	42	(8-232)	59	19	97.7	(15-234)	89
FA	Mx: 50 U.l./l		13	75.2	(22-225)	46	8	130	(48-225)	87
CPK	Mx: 80 U.l./l		10	261.6	(23-1 274)	50	14	614	(25-3 478)	78
LDH	Mx: 240 U.l./l		14	775	(321-1 365)	100	18	957.7	(360-2.750)	100
Tiempo de Quick	Mn: 80%		7	79	(50-100)	57	13	56	(36-80)	92
Albúmina	Mn: 3.5 g/dl		6	3	(2.4-3.9)	66	7	2.15	(1.7-3)	100
Proteínas	Mn: 5.5 g/dl		3	6	(5.3-6.7)	33	5	5.04	(4-6.1)	80

Mx: máximo; Mn: mínimo; % PVP: porcentaje de pacientes con valores patológicos

* Valor más alterado (Mx-Mn)

laboratorio al ingreso y los valores más alterados durante la internación. Al ingreso el 33% de los casos tuvo hematocrito elevado y el 29% presentó leucocitosis; se informó neutrofilia y desviación a la izquierda en el 46% de los pacientes, plaquetopenia en el 55% y en ocho casos se observaron linfocitos atípicos en el frotis periférico. La eritrosedimentación fue baja en la mayoría de los casos (mediana: 5 mm 1ª hora). Se observó elevación de las siguientes enzimas: LDH, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y CPK. Se observó además prolongación del tiempo de protrombina e hipoalbuminemia. El sedimento urinario fue anormal en todos los casos estudiados, con presencia de proteinuria, hematuria y cilindros granulosos. El valor del sodio plasmático al ingreso fue menor de 133 meq/l en 13/17 casos (76%), con una media de 128 meq/l y un rango entre 118 y 140 meq/l. Durante la internación, se observó un franco aumento del número de pacientes con valores patológicos respecto a los de ingreso (Tabla 3). La creatinina plasmática superó 20 mg/l en 9/16 pacientes (56%) con un rango entre 9.6 y 110 mg/l, mientras que se encontró urea elevada en 19/24 casos, con una media de 0.77 g/l y un rango entre 0.31 y 2.01 g/l. Sólo un caso tuvo discreto aumento de bilirrubina (20.8 mg/l). La AST se encontró elevada en el 95% de los casos y la ALT en el 90%, superando cinco veces los valores normales en la mitad de los casos. En el 25% de los casos la AST superó diez veces el valor normal. La LDH se encontró elevada en los 18 casos en los que fue estudiada. La CPK estuvo elevada en 11 de 14 casos presentando en tres de ellos valores entre 1 200 y 3 478 U.I. De acuerdo a la relación tensión arterial de oxígeno/concentración de oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) al ingreso los pacientes se distribuyeron en tres grupos: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (distrés respiratorio): 30%, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2: 200-300$ (injurias pulmonares): 40% y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$: 30%. Sin embargo, durante la internación el 90% de los 20 casos estudiados tuvieron un índice menor a 200. El bicarbonato fue menor de 20 meq/l en siete pacientes (media: 20.07; rango 14-24). No se realizó dosaje de ácido láctico. Las determinaciones de laboratorio alcanzaron sus valores más patológicos al final de la primera semana de enfermedad (media 7,5 días).

Radiología

Los patrones radiológicos más frecuentes al ingreso fueron los infiltrados intersticiales difusos bilaterales observados en 15 casos (60%) y el patrón mixto intersticio-alveolar bilateral en cinco (20%). Un paciente presentó infiltrado intersticial unilateral y en dos pacientes la radiografía fue normal al ingreso. Once casos evolucionaron al patrón mixto.

Estudios microbiológicos

Un caso presentó urocultivo con más de 100 000 colonias de *Escherichia coli* en la etapa prodrómica. No hubo otra evidencia de infección en los estudios microbiológicos (hemocultivos, exámenes de esputo) y serológicos realizados.

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales considerados al ingreso en 12 casos fueron neumonía y neumonitis de etiologías viral, bacteriana, por *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Pneumocystis carinii* (en el paciente con infección por HIV). Otros diagnósticos sospechados en cuatro pacientes fueron sepsis con distrés respiratorio del adulto (DRA), influenza, pielonefritis e insuficiencia cardíaca, respectivamente.

Formas clínicas

De los 25 casos con síndrome pulmonar, 18 (72%) presentaron una forma clásica grave con fallo hemodinámico. Todos los pacientes fallecidos así como aquellos que presentaron insuficiencia renal se encontraron dentro de este grupo. Los siete casos restantes (28%) presentaron una forma menos severa, sin requerimiento de drogas inotrópicas.

Evolución y tratamiento

Los casos graves desarrollaron insuficiencia respiratoria con edema pulmonar e hipotensión severa rápidamente en el curso de la internación. Fallecieron diez de los 18 pacientes internados en UCI (55.5%). Recibieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) 15 pacientes (60%) y dos casos fallecieron antes de poder acceder a la misma. En seis pacientes se indicó máscara o cánula nasal y tres casos curaron sin oxigenoterapia. La ARM se inició dentro de las 72 horas del ingreso en 13/15 casos (87%). La mortalidad en el grupo que recibió ARM fue del 60% (9/15). La duración de ARM en los seis pacientes sobrevivientes tuvo un rango entre 5 y 91 días, con una mediana de 7 días. La prolongación de la ARM fue determinada por las complicaciones mecánicas o infecciosas. Recibieron drogas inotrópicas 17 pacientes (71%) y un caso murió antes de poder acceder a las mismas. El tratamiento con estos vasopresores se inició dentro de las 48 horas de ingreso en 14/17 pacientes (82.5%). En el grupo que sobrevivió se administraron inotrópicos con una duración variable (mediana: 8 días; rango: 3-62 días). Se registró presencia de arritmias cardíacas en cinco pacientes. Dos pacientes sin antece-

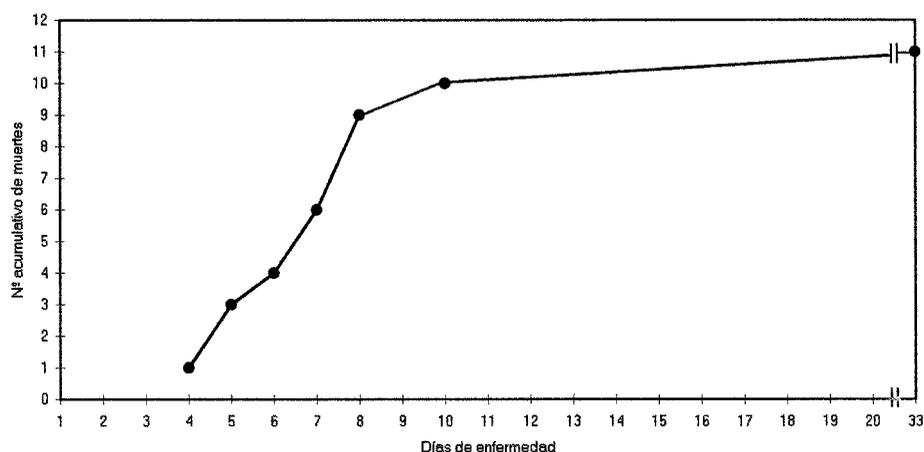


Fig. 2.— Número acumulativo de muertes en relación a los días de enfermedad. Análisis de 11 casos de SPH.

dentos patológicos previos requirieron hemodiálisis por insuficiencia renal al segundo y tercer día de ingreso respectivamente, durante 22 y 24 días. Cinco pacientes fueron sometidos a hemofiltración, tres de los cuales fallecieron. La mediana del tiempo de internación fue de 5 días y en un caso la estadía se prolongó 183 días por complicaciones nosocomiales. La muerte ocurrió dentro de los diez primeros días de enfermedad en diez de los once casos fatales (Fig. 2). El tiempo transcurrido entre la admisión y la muerte tuvo una mediana de 2 días (media: 4.4 días; rango: 0-28 días). Un paciente falleció como consecuencia de las complicaciones del tratamiento en UCI (infecciones nosocomiales y obstrucción de la vía aérea) a los 28 días de ingreso. Se observaron complicaciones en todos los pacientes con formas severas y más de 7 días de internación en UCI: infecciones nosocomiales, neumotórax en un caso y convulsiones en uno de los pacientes sometido a hemodiálisis. Dos casos presentaron estenosis traqueal como secuela de la intubación prolongada.

Estudios virológicos

En 23 casos se confirmó infección aguda por presencia de anticuerpos IgM. En 20 pacientes se realizó RT-PCR con resultado positivo. En un caso el diagnóstico se realizó sólo por RT-PCR a partir del coágulo obtenido por punción intracardíaca post-mortem. La IgG fue positiva en trece de las muestras con IgM positiva de ingreso (56.5%). El estudio de un paciente al tercer día de la fase prodrómica mostró PCR positiva, precediendo en 24 horas la aparición de IgM. Veinte casos (80%) fue-

ron secuenciados y caracterizados como genotipo Andes. Dos de los cinco casos no tipificados son integrantes del brote familiar de 1995, en el cual el estudio de un tercer afectado permitió identificar el virus Andes en la zona. Diez de los 16 pacientes afectados por la variante Epilink/96 en el brote de la primavera de 1996 están incluidos en este trabajo.

Anatomía patológica

En los cinco pacientes se encontró aumento del líquido pleural, pericárdico y peritoneal. En tres casos estudiados, los pulmones presentaron edema intraalveolar variable, de leve a severo, con aisladas membranas hialinas y descamación intraalveolar de neumocitos tipo II. Se observó congestión capilar y dilatación de las vénulas postcapilares con conglomerados intravasculares de linfoblastos, trombosis y compactación de eritrocitos. El cuarto caso mostró infiltrado intraalveolar con fibrina y leucocitos correspondiente a una bronconeumonía incipiente.

Las lesiones hepáticas variaron en intensidad; los espacios porta se encontraban algo engrosados, con abundantes linfoblastos, escasos granulocitos y ectasias linfáticas. Todos los hígados estudiados mostraron metamorfosis grasa leve. Se observó vacuolización hepatocítica centrolobulillar leve en dos casos, extensa necrosis centrolobulillar en otros dos y en un caso había trombos fibrinoides centrolobulillares.

Dos de los tres bazo estudiados presentaron en la pulpa roja aumento difuso de linfoblastos y en la pulpa blanca escasos centros germinativos regresivos con

material fibrinoide, algunos neutrófilos y aisladas células centrofoliculares eosinófilas; en el tercer caso había congestión y hemorragia de la pulpa roja.

Los riñones presentaron en dos casos extensa necrosis tubular medular, dilatación de los tubos contorneados distales, cilindros granulados, hemorragias e infiltrados linfoblásticos; un caso mostró congestión glomerular con aislados neutrófilos e intenso edema y congestión medular.

En dos de los tres corazones se observó edema interfibrilar, múltiples microhemorragias e infiltrado difuso por elementos linfoides e histiocitarios (Figs 3 y 4); el tercer corazón presentaba edema muy leve.

Los hallazgos en otros órganos corresponden al único caso en que se realizó autopsia completa: en los ganglios linfáticos existía atrofia de los centros germinativos con presencia de algunos plasmocitos e histiocitos en los senos; en la médula ósea había una celularidad levemente aumentada con una discreta hiperplasia de la serie mieloide con preservación de su maduración; la adrenal mostró intensa depleción de lípidos con formación tubular de la zona fasciculada, ambas lesiones atribuibles al shock. Los restantes órganos estudiados, como el tubo digestivo, el aparato genital femenino y el sistema nervioso central presentaron intensa congestión.

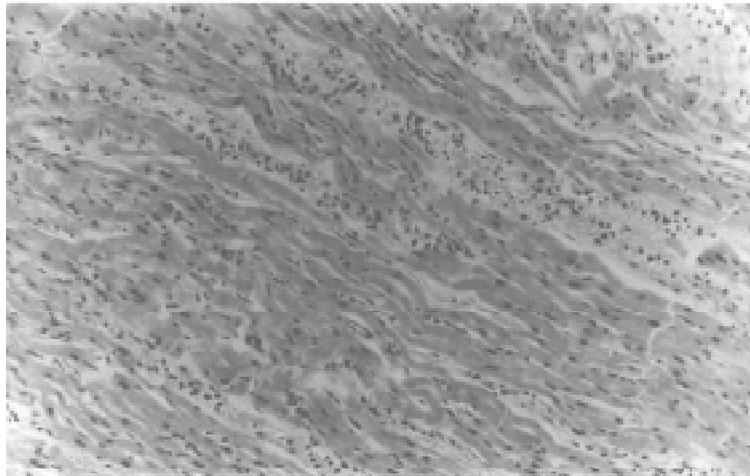


Fig. 3.- Corazón-hematoxilina y eosina, 40x-. Edema intersticial e interfibrilar con infiltrados mononucleares, SPH.



Fig. 4.- Corazón-hematoxilina y eosina, 100x- Infiltrado mononuclear a mayor aumento, SPH

Inmunohistoquímica

La detección de antígenos en tejidos por inmunohistoquímica fue positiva en tres casos; en el caso negativo sólo se había recibido un pequeño fragmento de hígado. Considerando que solamente en los cortes de pulmón se observó presencia de antígeno en múltiples células endoteliales y macrófagos dispersos, y que en los restantes órganos se encontró inmunotinción en escasas células endoteliales dispersas, es posible que el resultado negativo se deba al escaso tamaño de la muestra.

Discusión

La presentación clínica de la infección por virus Andes respondió, en general, a la forma clásica de SPH descrita para VSN, aunque existirían algunas diferencias. La enfermedad comenzó en forma aguda con fiebre alta, cefaleas y mialgias intensas, acompañados en casi la mitad de los casos de náuseas y vómitos. Algunos signos, como la inyección conjuntival, se observaron con mayor frecuencia que lo descrito para VSN (42% vs 18%) y otros, como rubicundez facial, congestión faríngea, rash, exantema y petequias se presentan en las FHSR asociadas a los hantavirus del Viejo Mundo^{1,2} pero parecen excepcionales para el VSN^{5, 28-32}; la congestión faríngea y las petequias también han sido comunicadas en los casos de SPH del sur de Chile^{33,34}. No hubo hallazgos clínicos, de laboratorio o radiológicos que permitieran el diagnóstico durante la fase prodrómica. Sin embargo, algunos elementos podrían ser orientadores: 1) Los pacientes referían sentirse muy enfermos, con gran quebrantamiento general, en ausencia de hallazgos clínicos de significación. 2) Las manifestaciones asociadas al tracto respiratorio superior (congestión nasal, rinorrea y otalgia), frecuentes en las virosis respiratorias, no se registraron en ninguno de los casos. 3) La disnea y la tos se instalaron tardíamente, alrededor del quinto día de enfermedad, marcando el pasaje a la fase cardiopulmonar y la detección de taquipnea fue importante como signo de alarma³⁵. La ausencia de poliadenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia pueden ser datos útiles para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. Tal como está descrito, el rasgo más característico fue la rapidez de pasaje, en horas, de la fase prodrómica a la insuficiencia cardiopulmonar. En el laboratorio de ingreso, la elevación de LDH y transaminasas hepáticas fueron datos frecuentes pero inespecíficos. Más orientadores fueron la plaquetopenia y la prolongación del tiempo de protrombina, presentes en más de la mitad de los casos. La observación de linfocitos atípicos, especialmente asociada a plaquetopenia, resultó un dato valioso para la sospecha clínica, por lo que es importante que el per-

sonal de laboratorio esté alertado para su búsqueda. La hemoconcentración fue menos frecuente que en lo descrito con VSN (33% vs 76%) y menos de un tercio de los casos presentó leucocitosis al ingreso⁵. Los hallazgos radiológicos coincidieron con lo referido para VSN³⁶.

En relación al compromiso renal, la comparación de datos publicados para VSN con los hallados en este trabajo ofrece diferencias: Los casos por VSN presentan anomalías mínimas de la función renal, registro de hematuria y proteinuria en alrededor de la mitad de ellos, creatinemia por debajo de 25 mg/l con una media de valores máximos de 14 mg/l y urea en límites normales⁵. Las descripciones de casos de Canadá y Paraguay no señalan diferencias con el VSN^{37, 38}. En nuestra serie, la creatinina plasmática superó 20 mg/l en más de la mitad de los casos testeados, con una media de 26.8 mg/l en los valores máximos, alcanzando cifras de hasta 110 mg/l. La urea se presentó elevada en el 83% de los casos, con una media de 0.77 g/l y valores máximos de hasta 2 g/l; el sedimento urinario mostró hematuria, cilindros granulosos y proteinuria en todos los pacientes estudiados. El requerimiento de hemodiálisis prolongada por insuficiencia renal aguda en los dos casos de esta serie sólo se encontró referido en la literatura en un paciente chileno con un viaje reciente a Bolivia, afectado por un virus similar al Laguna Negra^{39, 40}. Los datos disponibles en este estudio no permiten establecer con certeza la patogenia del compromiso renal. La hipotensión y el shock, con la consecuente reducción del flujo sanguíneo renal, son los primeros factores a considerar, asociados a hipoxemia por DRA. La afectación primaria por acción directa del virus o por mecanismos inmunológicos podría contribuir a la patogenia del compromiso renal y es posible que las alteraciones circulatorias potencien el efecto de una agresión directa, tal como se postula en las FHSR⁴¹. El fallo hemodinámico y renal también podrían reflejar el impacto que producen las formas severas de infección en cada uno de dichos sistemas. En la histopatología, las lesiones renales no fueron específicas y podrían ser atribuibles al shock. La presencia de mialgias intensas y la marcada elevación de CPK en el 80% de los casos sugieren la existencia de rhabdomiolisis. En la insuficiencia renal por mioglobina se describen dos mecanismos patogénicos principales: por efecto citotóxico directo sobre los túbulos renales y por formación de cilindros, siendo la hipovolemia un factor determinante para la producción del fallo renal^{42, 43}. Los hallazgos clínicos referidos tendrían similitud con lo reportado en dos casos de los EE.UU. asociados a los virus Black Creek Canal y Bayou respectivamente, en los que se postuló un mayor compromiso renal y muscular^{44, 45}.

Las transaminasas, elevadas en el 90% de los casos, plantean la posibilidad de compromiso hepático

asociado. A diferencia de lo observado con la insuficiencia renal, la elevación de las transaminasas (con niveles hasta diez veces superiores a los normales) se registró también en el 50% de las formas clínicas menos severas, sin fallo hemodinámico, lo que sugiere una fisiopatología independiente del shock. Histológicamente las lesiones hepáticas fueron poco específicas y su valoración se dificultó por la presencia de necrosis, posiblemente atribuible al shock.

Las manifestaciones hemorrágicas, características de las FHSR, son excepcionales en SPH. Encontramos referidos dos casos con CID en EE.UU. y uno en el sur de Chile, donde también se ha comunicado la presencia de petequias^{46, 47, 34}. El caso de nuestra serie que presentó hemorragias múltiples carecía de antecedentes patológicos y, aunque fue sometido a hemofiltración, las manifestaciones hemorrágicas ya estaban presentes al ingreso. El caso que presentó un hematoma yugular corresponde al paciente HIV positivo, en tratamiento con zidovudina y didanosina y con recuento plaquetario normal en el control previo a enfermar. En ambos casos la infección por hantavirus podría haber sido responsable de la diátesis hemorrágica.

La observación de abundantes secreciones pulmonares referida para el VSN fue poco frecuente en nuestra casuística. Los hallazgos histopatológicos pulmonares en dos de los casos impresionaron menos importantes en comparación con los de otras publicaciones^{5, 28, 46, 48, 49}.

Un hallazgo original de esta serie fue la presencia de miocarditis mononuclear, no descrita en los casos de SPH asociados al VSN. A pesar de existir algunas diferencias entre el cuadro histológico observado en los pacientes de esta serie y el descrito en la literatura, no se vieron diferencias en cuanto a los depósitos de antígeno, ni a ningún tipo de lesión celular en las células inmunomarcadas. Estas observaciones apoyan la teoría de una patogenia basada en la respuesta inmune del huésped.

Ante la sospecha de SPH los principales diagnósticos diferenciales que se plantearon en esta región fueron las infecciones por *Mycoplasma*, *Chlamydia* e Influenza, la sepsis con compromiso multisistémico y las neumonías bilaterales graves de la comunidad. A diferencia de lo que ocurre en Orán, en el norte del país, donde leptospirosis y SPH constituyen las principales causas infecciosas de DRA; en nuestra zona la búsqueda de infección por leptospira ha tenido resultados negativos⁵⁰.

Dentro del síndrome pulmonar predominó la presentación clásica severa, con fallo hemodinámico y elevada mortalidad similar a la descrita con VSN, pero asociada a insuficiencia renal en el 64% de estos casos. En el grupo de pacientes que no requirió drogas inotrópicas (28%) no hubo casos fatales ni compromiso renal. El fallo hemodinámico resultó un dato clave en la estimulación de gravedad y pronóstico.

Durante el período de estudio, la pesquisa serológica de tres pacientes de la zona que no reunían los criterios clínicos definidos para caso de SPH puso en evidencia otras formas de presentación de la infección. Dos de ellos fueron niños, detectados en investigaciones serológicas de contactos realizadas en 1995. El primer diagnóstico se realizó en un varón de nueve años que presentó un síndrome febril inespecífico durante un brote de SPH que afectó a otros tres integrantes de su familia; la presencia de IgM e IgG detectadas en el estudio de contactos, demostró que dicho cuadro febril también correspondía a una infección aguda por hantavirus. El segundo niño tenía 15 meses de edad cuando se estudió por el antecedente de su madre, quien había enfermado 8 meses antes con un cuadro compatible con SPH de evolución fatal, sin confirmación por falta de muestras; la presencia de IgG en el niño y su persistencia en el seguimiento serológico realizado, puso en evidencia infección pasada sin expresión clínica aparente. El tercer paciente fue un hombre de 43 años quien enfermó en febrero de 1999. El cuadro se caracterizó por fiebre elevada, cefaleas intensas, micropoliadenopatías generalizadas y visión borrosa por miopía aguda bilateral. No hubo signosintomatología respiratoria ni compromiso hemodinámico. El laboratorio mostró presencia de inmunoblastos, LDH de 1 020 U.I. y transaminasas elevadas diez veces por encima del valor normal. El hematocrito, recuento leucocitario, urea, creatininemia y sedimento urinario fueron normales. Como diagnósticos diferenciales se consideraron: encefalitis viral, infección primaria aguda por HIV, mononucleosis, infección por citomegalovirus y hepatitis viral aguda. La tomografía axial computada cerebral mostró edema cerebral incipiente y el LCR fue normal. El cuadro remitió en forma completa con tratamiento sintomático. El paciente había realizado tareas de desmalezamiento peridomiciliario durante los meses previos a enfermar y excursiones de pesca en la zona. Las alteraciones hematológicas y los resultados negativos para los otros patógenos decidieron el estudio serológico para hantavirus que mostró presencia de IgM e IgG específicas, aunque no fue posible la identificación viral. El paciente presentó características clínicas comunes a las FHSR y al SPH (cefalea, fiebre, plaquetopenia, transaminasas elevadas) pero sin las manifestaciones hemorrágicas o renales que caracterizan a las primeras y sin el compromiso cardiopulmonar del SPH. La miopía aguda se presenta en las FHSR en un porcentaje variable para los distintos hantavirus; en las infecciones asociadas al virus Hantaan se ha registrado en el 48%, pero no se ha descrito en las hantaviriosis americanas⁴¹. La imposibilidad de identificar el virus causal dejó abierto el interrogante sobre si la clínica observada correspondió a otra forma de presentación del hantavirus Andes o a la infección por un genotipo diferente.

Los hallazgos descriptos ampliaron el conocimiento del espectro clínico, con la identificación de cuatro formas de presentación de la infección por hantavirus en el área andina: a) síndrome pulmonar; b) síndrome febril con cefalea, miopía aguda y transaminasas elevadas; c) síndrome febril leve inespecífico; d) infección subclínica. También se observaron diferentes presentaciones clínicas dentro de un mismo brote familiar: la forma clásica con evolución fatal en un hombre y su hija de 15 años, una forma pulmonar menos severa que curó sin recibir apoyo hemodinámico ni oxigenoterapia en una mujer embarazada y un síndrome febril inespecífico en el niño de 9 años.

Las investigaciones realizadas en la zona andina sugieren que las infecciones subclínicas son infrecuentes. Los estudios serológicos de contactos de casos confirmados fueron negativos en todas las personas asintomáticas. Los resultados de un estudio de seroprevalencia en residentes del área, mostró una tasa del 0.6% (3 de 470) similar a la descrita en otras áreas de Argentina y EE.UU.^{12, 51, 52}. En contraste, estudios en el sur de Chile encontraron una prevalencia de hasta el 13%, llegando al 50% en población indígena del Paraguay^{38, 53}. Las infecciones detectadas en niños se presentaron con una frecuencia del 21% mayor que el 8% publicado en América del Norte, e incluyeron formas clásicas, síndrome febril inespecífico e infección subclínica³¹. Observaciones similares han sido comunicadas para el sur de Chile y las zonas norte y central de Argentina^{34, 54}.

Los pacientes con comorbilidades asociadas, tales como la infección por HIV, alertan sobre la existencia de esta posibilidad. Para la búsqueda de casos de SPH parece prudente adoptar un criterio amplio en la definición de caso potencial y evitar la exclusión de niños o personas con patología previa si la clínica orienta hacia esta enfermedad. Por otro lado, tanto las observaciones comunicadas como las de este trabajo sugieren que el espectro clínico de infección por los hantavirus americanos sería más amplio que el inicialmente descrito^{14, 34, 38, 55, 56, 57}.

La detección de IgM fue de gran utilidad diagnóstica, siendo positiva en todas las muestras de fase cardiopulmonar testeadas; dos pacientes incluidos en este trabajo con serología negativa (IgM e IgG) en una investigación de contactos, enfermaron 4 y 12 días respectivamente después de obtenidas estas muestras, con evolución fatal. Los resultados de los estudios inmunohistoquímicos sugieren al pulmón como órgano de elección para el diagnóstico por este método en caso de no realizarse autopsia completa.

La rápida instalación del fallo cardiopulmonar, cuya fisiopatología principal sería un brusco aumento de la permeabilidad vascular asociada posiblemente a depresión miocárdica, confieren a esta enfermedad una dinámica muy particular^{5, 28, 31, 58}. Ante la sospecha clínica de infección por hantavirus debe considerarse el acceso

del paciente a UCI. En los casos asistidos en el medio rural, donde no se contó con dicha complejidad, se decidió el traslado inmediato del paciente, con condiciones para brindar asistencia cardiorrespiratoria durante el viaje. El tratamiento de los pacientes incluyó un estricto monitoreo clínico, aporte controlado de fluidos, soporte hemodinámico con uso precoz de drogas inotrópicas y apoyo respiratorio según los criterios usuales utilizados para el DRA^{5, 32, 59}. Los pacientes de nuestra serie no recibieron corticoides, cuya eficacia aún no ha sido evaluada en ensayos protocolizados, ni oxigenación con membrana extracorporal, propuesta como terapia de salvataje con experiencia limitada a pocos casos en los EE.UU.⁴⁷.

Diez de los 16 casos del brote de 1996 en los que se demostró evidencia de transmisión interhumana están incluidos en este análisis. La presentación clínica no difirió de la observada en el resto de la serie, con predominio de formas graves de evolución fatal. Si bien ésta fue la única oportunidad en la cual la sospecha epidemiológica de contagio interpersonal pudo ser confirmada por estudios moleculares, no es posible descartar que este tipo de transmisión haya ocurrido en otras situaciones, como la observada en el brote familiar de 1995, con presentación escalonada en sus cuatro integrantes, y en el matrimonio de Loncopué con un patrón semejante. También en el sur de Chile fueron comunicados dos brotes familiares de similares características³⁴.

La identificación del virus Andes en el 80% de los casos de esta serie permite asociar los resultados aquí presentados con este genotipo viral. La primera evidencia de la existencia de diferencias entre éste y otros miembros del género hantavirus fue la demostración de su posibilidad de transmisión interhumana en estudios ya publicados^{20, 21, 22, 60, 61}. Los datos de este trabajo indicarían algunas características clínicas distintivas, con mayor afectación renal que en lo descrito en los casos por VSN. Los resultados histopatológicos también sugieren algunas diferencias, pero es necesario el estudio de un mayor número de casos para interpretar su significación.

Agradecimientos: Agradecemos a todo el equipo de salud que asistió a los pacientes en las distintas instituciones: Hospital de Area El Bolsón, Clínica Los Andes, Hospital Zonal Bariloche, Sanatorio San Carlos, Clínica del Sol, Hospital de El Huecú, Hospital de Loncopué, Hospital de Zapala, Hospital Provincial de Neuquén, Policlínico Neuquén, Hospital de Clínicas, Hospital Padilla de Tucumán y a aquellos que colaboraron con el aporte de datos y opiniones, especialmente a los Dres. J. Calderón, H. Carbajal, G. Cantoni, G. Freier, A. Galaverna, E. Herrero, G. Heavey, M. Iacono, C. Mastroianni, S. Mena, J. Menzella E. De Orta, R. Pérez, A. Piccone, S. Rodríguez, J. Santucho, S. Wisky. Al Dr. C. J. Peters por las enriquecedoras discusiones. A Roxana Martínez por su valiosa ayuda técnica; a la Fundación Alberto J. Roemmers por el apoyo financiero (Subsidio para investigación 1997-1999).

Bibliografía

1. McKee K, LeDuc JW, Peters CJ. Hantaviruses. In: Belshe RB (ed). Textbook of Human Virology, 2nd ed 1991, p 615-32.
2. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 95-104.
3. CDC. Outbreak of acute illness. Southwestern United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 421-4.
4. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a novel hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness in the southwestern United States. *Science* 1993; 262: 914-7.
5. Duchin JS, Koster F, Peters CJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 949-55.
6. Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1994; 169: 1271-80.
7. OPS. Hantavirus en las Américas: Guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. OPS, 1999. Cuaderno técnico n° 47: 2-3.
8. Enría DA. Emergencia de los hantavirus en las Américas y en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58 (Supl. I): 15-8.
9. Weissenbacher M, Merani MS, Hodara VL, et al. Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
10. Weissenbacher MC, Cura E, Segura EL, et al. Serological evidence of human hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 17-22.
11. Informe noviembre/99. Fuente: Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación.
12. Levis CS, Briggiler AM, Cacase M, et al. Emergence of hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53 (Suppl), abstract 441.
13. Yadón ZE. Epidemiología del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina (1991-1997). *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58 (Supl. I): 25-6.
14. Parisi MN, Enría DA, Pini NC, Sabattini MS. Detección retrospectiva de infecciones por hantavirus en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
15. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández M. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.
16. Levis S, Rowe JF, Morzunov S, et al. New hantavirus causing hantavirus pulmonary syndrome in Central Argentina. *Lancet* 1997; 349: 998.
17. Levis S, Morzunov S, Rowe J, et al. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 1998; 177: 529-38.
18. Lázaro ME, Resa AM, Levis SC, et al. Distrés respiratorio del adulto en El Bolsón, Río Negro. I Congreso Latinoamericano de Zoonosis. Buenos Aires, 14-17 agosto 1995.
19. Lázaro ME, Resa A. Historia de la identificación del síndrome pulmonar por hantavirus en el sur andino argentino [carta] *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 642-5.
20. Enría D, Padula P, Segura EL, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 58: 709-11.
21. Wells R, Sosa Estani SS, Yadon ZE, et al. An Unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: Person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
22. Padula P, Edelstein A, Miguel S, López NB, Rossi C, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence of person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241(2): 323-30.
23. CDC. Update: Hantavirus Disease. United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 612-4.
24. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American Hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 117-23.
25. Padula PJ, Rossi CM, Della Valle MO, et al. Development and evaluation of a solid phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microb* (en prensa).
26. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987; 162: 150-9.
27. López 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.
28. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 552-79.
29. Butler JC, Peters CJ. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 387-94.
30. Simpson SQ, Hallin GW. Hantavirus pulmonary syndrome. 1997, Mosby Year Book; 12: 1-11.
31. Khan AS, Khabbaz FR, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 cases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1297-303.
32. Levy H, Simpson S. Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Am J Respir Crit Care* 1994; 149: 1710-3.
33. Espinosa MA, Lucero C, Alvarez P, et al. Hantavirus infection in children. The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses, 5-7 de marzo 1998, Atlanta, Georgia, 1998; 106.
34. Toro J, Vega JD, Khan AS. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 687-94.
35. Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB, et al. Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 643-9.
36. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 1994; 191: 665-8.
37. Verity B, Prasad E, Grimsrud K, Artsob H, Preiksaitis J. Hantavirus pulmonary syndrome in northern Alberta: clinical and laboratory findings in 12 cases. The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses, 5-7 de marzo 1998, Atlanta, Georgia, 1998; 110.
38. Williams J, Bryan R, Mills J, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 274-82.
39. Espinoza R, Vial P, Noriega LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean patient with recent travel in Bolivia. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 93-5.
40. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, et al. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* 1997; 238: 115-27.
41. Papadimitriou M (Principal discussant). Nephrology forum. Hantavirus nephropathy. *Kidney International*. 1995; 48: 887-902.
42. Visweswaran P, Guntupalli J. Environmental emergencies. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1995; 15 (2): 415-28.
43. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996;

- 22: 642-9.
44. Khan AS, Gaviria M, Rollin PE, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Florida: association with the newly identified Black Creek Canal virus. *Am J Med* 1996; 100: 46-8.
 45. Hjelle B, Goade D, Torrez Martínez N, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency and myositis associated with infection by Bayou hantavirus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 495-500.
 46. Zaki SR; Khan AS, Goodman RA, et al. Retrospective diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome, 1978-1993. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 134-39.
 47. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, et al. Successful treatment of adults with severe hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 409-14.
 48. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: A pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 1995; 26: 110-20.
 49. Salvagno B, Bogni L. Síndrome pulmonar por hantavirus. Experiencia en zona sanitaria del noroeste del Chubut. *Patología* 1998; 36: 197-202.
 50. Cortés J, Cacace ML, Seijo A, et al. Distres respiratorio del adulto en Orán, Salta. Primer Simposio Internacional de Infectología Pediátrica. Córdoba. Argentina, 1994.
 51. Wells RM, Sosa Stani S, Yadon Z, et al. Seroprevalence of antibodies to hantavirus in health care workers and other residents of southern Argentina. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 895-6.
 52. Wells RM, Young J, Williams L, et al. Hantavirus transmission in the United States. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 361-5.
 53. Valderrama R, Vega J, Terry W. Community serological survey of infection by hantavirus in the XI Region, Aysen, Chile. The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses, marzo 1998, Atlanta, Georgia, 1998; 155.
 54. Pini N, Resa A, Laime G, et al. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 85-7.
 55. Armstrong L, Bryan RT, Sarisky MS, et al. Mild hantaviral disease caused by Sin Nombre virus in a four year old child. *Ped Infect Dis J* 1995; 14: 1108-10.
 56. Briggiler A, Levis S, Pini N, Riera L, Enría D. Presentación clínica de las infecciones por hantavirus en el área central de Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 673.
 57. Zavasky DM, Hjelle B, Peterson MC, et al. Acute infection with Sin Nombre hantavirus without pulmonary edema. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 664-6.
 58. Hallin G, Simpson S, Crowell R, et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
 59. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 27-37.
 60. Vitek CR, Breiman RF, Ksiazek TG, et al. Evidence against person-to-person transmission of hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 824-6.
 61. Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high hazard viruses: scientific basis for infection control. *Arch Virol [Suppl]* 1996; 11: 141-68.