

ACTUALIZACIONES

Síndrome pulmonar por hantavirus Andes en Chile

CONSTANZA CASTILLO H.* y GONZALO OSSA A.*

CARDIOPULMONARY SYNDROME DUE TO ANDES VIRUS IN CHILE

Since 1993, 204 cases of Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) occurred in Chile. Epidemic began in the south and moved thereafter to the northern regions. The disease affected predominantly young males, who worked in agricultural labours or as timber workers. The HCPS in Chile is caused by the Andes virus. The reservoir is the wild rat *Oligoryzomys longicaudatus* distributed from the III to the XII Region. The clinical features are similar to those described for Sin Nombre Virus. The disease has a prodromal stage characterised by fever, muscular pain, with or without gastrointestinal manifestations, followed by the rapid onset of respiratory insufficiency and haemodynamic instability. Andes virus courses more often with haemorrhagic disorders and overt renal failure, than Sin Nombre Virus. The initial mortality was over 50% and declined to 33,3% in the last year. History of hantavirus-diseases, reservoir, and mode of contagion, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment and prevention are discussed in this article.

Key words: Hantavirus Andes; Experience in Chile; Cardiopulmonary syndrome.

RESUMEN

Desde 1993 han ocurrido 204 casos de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en Chile. Los brotes epidémicos comenzaron en el sur y avanzan hacia el norte del país. Los más afectados son varones jóvenes, obreros agrícolas o forestales. En Chile, el SCPH es causado por el virus Andes, cuyo reservorio es el *Oligorizomys longicaudatus* (ratón de cola larga), que se distribuye desde la III Región al sur. El cuadro clínico es similar al descrito en EE.UU., caracterizado por una fase prodrómica que simula un estado gripal o cuadro gastrointestinal febril y que agrava por la aparición de edema pulmonar agudo e inestabilidad hemodinámica (fase cardiopulmonar). Sin embargo, cursa con mayores alteraciones hemorrágicas y compromiso renal. La mortalidad inicial fue sobre 50% y actualmente es de alrededor del 33,3%. La presente revisión incluye: historia de la enfermedad, reservorio, modos de transmisión, patogenia, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y medidas de prevención.

* Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco y Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Temuco. E-mail: eureka@telsur.cl

HANTAVIRUS Y SU RESERVORIO

La enfermedad por hantavirus es conocida desde hace décadas en Asia y Europa¹⁻³. La Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) es prevalente en estos continentes, especialmente en China, donde alrededor de 100.000 pacientes requieren hospitalización anualmente (mortalidad 0,1% a 10%)⁴. Sin embargo, recién en los años cincuenta, después de que más de 3.200 soldados de las Naciones Unidas enfermaran en Corea, cerca del río Hantaan, la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal, interesó a los científicos de Occidente. En 1978 se identificó el roedor reservorio, *Apodemus agrarius*, y en 1981 se aisló de ellos un virus de la familia *Bunyaviridae* al cual se denominó: Virus Hantaan⁵⁻⁸.

En 1993, EE.UU., Región de las Cuatro Esquinas, donde convergen los estados de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah, ocurrió una epidemia de un síndrome caracterizado por fiebre, mialgias, con o sin síntomas gastrointestinales como pródromos, y que se agrava súbitamente por la aparición de edema pulmonar e inestabilidad hemodinámica, sin trastornos hemorrágicos ni insuficiencia renal. La mortalidad inicial fue de 50%⁹⁻¹¹. La epidemia se asoció a la sobrepoblación de *Peromyscus maniculatus*, roedor silvestre de la subfamilia *Sigmodontinae*. Se identificó en ellos un bunyavirus distinto de las variantes europeas y asiáticas, que fue denominado: Virus Sin Nombre (VSN)^{12,13}. Esta patología emergente se definió como **Síndrome Pulmonar por Hantavirus** (SPH). Debido a que la principal causa de muerte es la depresión miocárdica, este síndrome ha sido redefinido como **Síndrome Cardiopulmonar Por Hantavirus** (SCPH).

Los hantavirus tienen una gran capacidad de mutar, y mientras mayores son las distancias geográficas que separan un brote epidémico de otro, más significativas son las mutaciones¹⁴⁻¹⁷. Cada variante tiene su propio reservorio específico dependiendo del área geográfica¹⁴⁻¹⁶. Actualmente sobre 20 hantavirus han sido identificados desde Canadá al cono sur de Sudamérica, entre los cuales se encuentran aquellos relacionados con SCPH: Juquitiba (Brasil), Laguna Negra (Bolivia y Paraguay), Oran,

Lechiguanas y Bermejo (norte y centro de Argentina), Andes (sur de Argentina y Chile)^{15,17}.

El virus se replica en el endotelio pulmonar, cardíaco y renal del ratón reservorio. Este no enferma ni desarrolla mecanismos inflamatorios y elimina el virus a través de saliva, orina y heces de por vida. El virus, si bien es lábil frente a la luz ultravioleta, puede permanecer en partículas disecadas, las que en forma de aerosoles son infectantes para otros roedores y el ser humano⁸ (Figura 1). Los ratones adultos machos son los principales portadores, probablemente por el hecho de agredirse mutuamente y contagiarse además a través de mordidas. El virus permanece en los roedores que sobreviven al invierno y es eliminado durante la primavera, verano y otoño siguientes. Esto puede explicar en parte las variaciones estacionales de los brotes epidémicos de SCPH¹⁸. Fenómenos climáticos relacionados con la corriente de "El Niño" se han asociado con mayor densidad de roedores después de inviernos lluviosos¹⁹. El riesgo de infección humana no aumenta sólo en relación a la exposición a roedores. Estudios recientes efectuados en la IX región concluyen que la exposición a roedores de los residentes en las comunas donde se han diagnosticado casos de SCPH es mayor del 50%, sin embargo la enfermedad afecta a una minoría. El riesgo de infección se relaciona con la exposición a roedores reservorio que son portadores del virus. Si la población de roedores está compuesta predominantemente por ejemplares juveniles (con menos probabilidades de portar el virus) y hembras no infectadas, la posibilidad de transmisión de la infección al ser humano disminuye. Por el contrario, si en la población de roedores predominan los machos adultos, el riesgo de infección del ser humano, podría aumentar¹⁸. En general las actividades que conllevan riesgo de exposición a roedores silvestres son fundamentalmente las labores agrícolas o domésticas, de limpieza y almacenaje en recintos campestres, el trabajo forestal, y actividades recreacionales tales como pesca, caza y excursiones (MINSAL). Sin embargo, no se ha podido esclarecer aún cuales son las situaciones de exposición específicas relacionadas con mayor riesgo de infección humana.

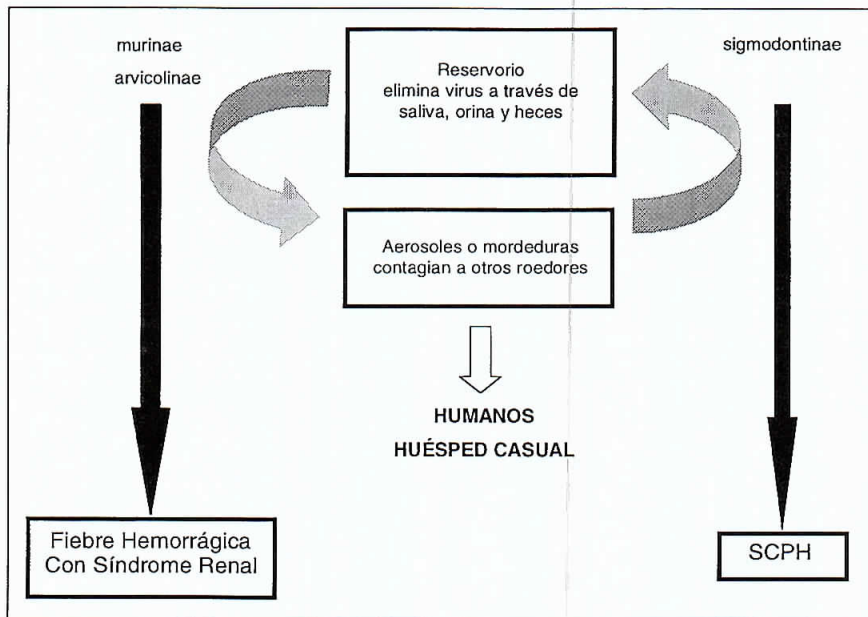


Figura 1. Modo de transmisión de los hantavirus. SCPH= Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus.

Reservorio del Virus Andes en Chile

En Chile, el SCPH es causado por el virus Andes, único hantavirus aislado hasta la fecha en nuestro país^{17,20}. Su reservorio es el *Oligorizomys longicaudatus* (ratón de cola larga), roedor silvestre color marrón, cuyo cuerpo mide alrededor de 8 cm y su cola alcanza 12 a 15 cm, el cual se distribuye desde la III a la XII Región²¹. Su habitat principal es la zona cordillerana, pero se ha capturado también en el valle central y zonas costeras^{21,22}. En la novena región las comunas endémicas se encuentran entre los 1.100 y 2.500 m sobre el nivel del mar donde la vegetación predominante es el bosque nativo. *La chusquea quila* sirve de refugio y su semillación esporádica provee de gran cantidad de alimento a roedores silvestres en el sur de Chile²².

Ratones que cohabitan con el *Oligoryzomys L.* (*Abrothrix olivaceus*, *Abrothrix longipilis* y *Phyllotis darwini*) pueden infectarse, ser seropositivos, pero probablemente no excretan virus, por no ser el reservorio habitual, sino un huésped casual (derrame a otras especies)²¹.

SCPHV EN CHILE

Observaciones retrospectivas dan cuenta de que el SCPH ha ocurrido en casos aislados previos al año 1993 tanto en EE.UU. (1959) como en Sudamérica, incluyendo nuestro país²³⁻²⁵. Al 31 de Diciembre del año 2001, 204 casos confirmados serológicamente han ocurrido en Chile. Si bien el reservorio se distribuye desde la III región al sur, los brotes epidémicos comenzaron en el extremo sur y avanzan hacia el norte, afectando actualmente hasta la V Región (MINSAL) (Figura 2). El reservorio puede desaparecer en un área geográfica, para reconolizarla años más tarde, por lo que los brotes no necesariamente se repiten anualmente en una región¹⁸.

Los más afectados son varones en edad productiva (promedio 31 años), quienes en su gran mayoría han contraído la enfermedad en la región donde residen (Tabla 1, Figura 3). Las actividades relacionadas con un mayor riesgo de infección son las labores agrícolas en tareas de limpieza o almacenaje en recintos cerrados y en trabajos forestales. Sólo un 8%

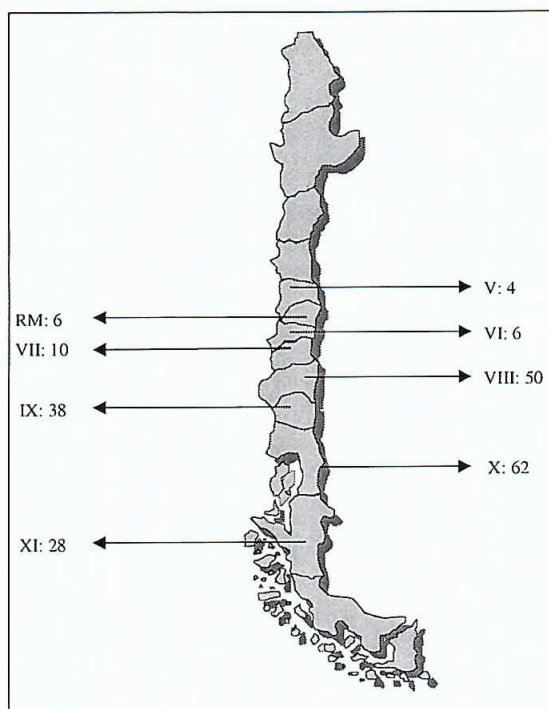


Figura 2. Número de casos de scph por región en Chile al 31 de diciembre del año 2001. Fuente: Viviana Sotomayor (MINSAL).

de los pacientes son turistas, quienes adquirieron la enfermedad en zonas distantes de su residencia habitual tras ocupar cabañas previamente abandonadas, ingresar a bodegas campestres o durante actividades tales como excursiones o pesca^{26,27}(Figura 3).

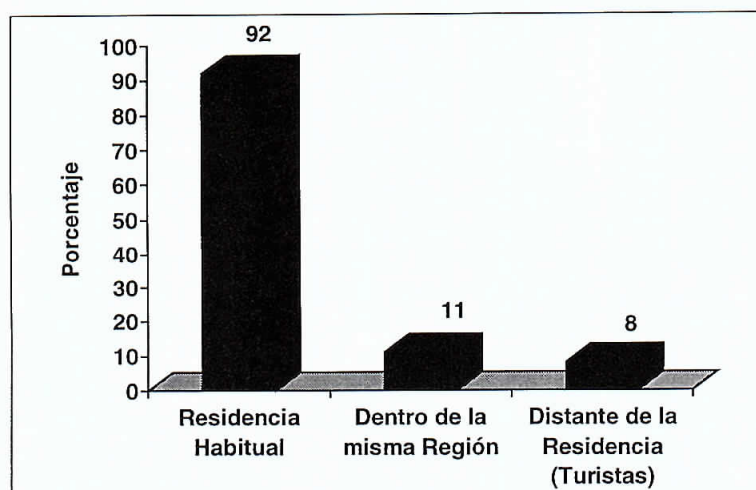


Figura 3. Lugar de contagio del SCPH por virus Andes en Chile. Fuente: Viviana Sotomayor (MINSAL).

Tabla 1. Síndrome pulmonar por hantavirus en Chile: Datos demográficos*

Total nacional de casos (n)	204
Varones (%)	71,6
Edad promedio (rango)	31 años (2-75)
Menores de 15 años (%)	15,0
Total fallecidos (%)	44,0

* Fuente: Informe periódico MINSAL al 31 de Diciembre 2001.

PATOGENIA

Después de la exposición, ocurre un período de incubación difícil de precisar, pero que parece durar entre 2 a 45 días.

En la fase prodrómica ocurre la viremia y los niveles de antígenos son tan elevados como los encontrados en el SIDA y la Hepatitis C. Sin embargo aislar el virus de humanos es extraordinariamente difícil²⁸. La primera vez que se aisló un virus causante del SCPHV en humanos fue en el Instituto de Salud Pública de Santiago, desde el plasma obtenido de un niño durante los pródomos de la enfermedad²⁹.

El virus se replica en el endotelio pulmonar, cardíaco y renal, sin ocasionar destrucción celular. Antígenos virales se encuentran además en células de Küpfer, dendríticas esplénicas, macrófagos alveolares e incluso en el SNC^{30,31}.

A diferencia del roedor, el ser humano genera una intensa reacción inmunológica. De-

sarrolla anticuerpos (IgA, IgG e IgM) capaces de neutralizar el virus y por otra parte una reacción mediada por linfocitos T, con liberación de citoquinas, monoquinas, factor agregante plaquetario (PAF) y factor de necrosis tumoral (TNF) asociada con la aparición de edema pulmonar agudo y depresión miocárdica^{32,33}.

Durante la fase prodrómica ocurre trombocitopenia precoz por daño viral directo o secundaria a la alteración del epitelio²⁸. Durante la fase cardiopulmonar ocurre una intensa alteración de la permeabilidad capilar con extravasación de líquido desde el espacio intravascular al extravascular, especialmente al territorio alveolar pulmonar, hipotensión y hemoconcentración^{30,31,34,35}. La presencia de inmunoblastos en frotis sanguíneos predice la aparición de edema pulmonar³⁴.

Histológicamente en el pulmón se observa edema alveolar, con membranas hialinas focales y escasas, infiltrado mononuclear discreto y casi ausencia de polimorfonucleares. El virus se encuentra dentro de las células endoteliales intactas y ocasionalmente en macrófagos en el espacio alveolar^{30,31}. En 50% de los casos se agrega depresión de la función miocárdica en ausencia de necrosis o inflamación, la cual ha sido asociada al TNF^{32,35-36}.

CUADRO CLÍNICO DE SCPHV CAUSADO POR EL VIRUS ANDES

La fase prodrómica simula un cuadro gripal (fiebre, mialgias y compromiso del estado general) y se asocia en el 50% a trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal). Sin embargo, la diarrea, frecuente en EE.UU., ha ocurrido sólo en el 5% de nuestros pacientes. La inyección conjuntival frecuente en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) se encuentra en 18% de los casos por virus Andes. La odinofagia, síntoma sugerente de virosis respiratorias altas ocurre en 9%, pero no se acompaña de exudado faringoamigdaliano. La ausencia de rinitis en el SCPHV, facilita el diagnóstico diferencial con virosis respiratorias altas^{26,27} (Tabla 2).

La fase cardiopulmonar aparece entre el cuarto al séptimo día del inicio de los pródromos

y se caracteriza por rápida instalación de disnea, tos seca e hipotensión. El edema pulmonar masivo o el shock cardiogénico pueden llevar a la muerte en 24 a 48 horas en el 50% de los casos^{9-11,26,27,37} (Tabla 3). En el SCPHV norteamericano se describe prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (PTT), pero no se describen hemorragias salvo excepciones en donde ha ocurrido coagulación intravascular diseminada (CIVD)⁹⁻¹¹. Entre el 30 a 70% de los casos por virus Andes, cursan con trastornos hemorrágicos de magnitud variable, y 6% desarrolla insuficiencia renal que requiere de hemodiálisis transitoria^{26,27}.

LABORATORIO

En la fase cardiopulmonar, el hemograma muestra trombocitopenia < 150.000/mm³, leucocitosis con desviación izquierda, presencia de linfocitos atípicos (inmunoblastos) y hemocon-

Tabla 2. Síntomas y signos prodrómicos del SCPHV por virus Andes en 22 pacientes*

Síntomas y signos (virus Andes)	(%)
CEG, fiebre, mialgias	100
Náuseas, vómitos, dolor abdominal	45
Cefalea, tos seca, dolor lumbar	32
Inyección conjuntival	18
Odinofagia, mareos, poliartralgias	9
Diarrea	5

* Fuente: Universidad de la Frontera.
CEG: compromiso del estado general.

Tabla 3. Síntomas y signos durante la fase cardiopulmonar del SCPHV por virus Andes en 22 pacientes*

Síntomas y signos (virus Andes)	(%)
Taquicardia	100
Disnea	100
Tos	100
Fiebre	95
Hipotensión	77

* Fuente: Universidad de la Frontera.

centración. El alza de la deshidrogenasa láctica (LDH) es indicador inespecífico de daño pulmonar. La elevación de las enzimas creatinfosfoquinasa (CPK) y transaminasas es frecuente y se atribuye a rabiomiolisis. La hiperbilirrubinemia no es propia del SCPH por virus Andes, y cuando se presenta debe sugerir diagnósticos alternativos, como leptospirosis, colangitis o sepsis de otro origen. Alza de la creatininemia se observa en 30 a 50%. La hiponatremia es frecuente en nuestro medio y no se relaciona con el aporte de soluciones hipotónicas. Alza de la amilasa plasmática en ausencia de pancreatitis clínica fue observada en adultos y niños con SCPH, quienes no habían recibido amantadina ni ribavirina^{9-11,26,27} (Tabla 4).

La radiografía de tórax inicialmente muestra edema intersticial con líneas de Kerley B abundantes y engrosamiento peribroncovascular (Figura 4). En 24 a 48 horas aparecen imágenes difusas bilaterales de relleno alveolar con o sin broncograma aéreo y en un 10 a 70% se asocian a derrame pleural. La silueta cardíaca es de tamaño normal^{26,27,37-39} (Figuras 5-7).

El electrocardiograma (ECG) muestra taquicardia sinusal con complejos normales. Puede aparecer transitoriamente bradicardia relativa, ritmo nodal y arritmias supraventriculares. Las arritmias ventriculares (taquicardia y fibrilación ventricular) así como la disociación electromecánica son signos de mal pronóstico^{26,27,35-37}.

Las principales diferencias en el cuadro clínico de la enfermedad por Virus Sin Nombre y virus Andes se resumen en la Tabla 5^{9-11,26,27,37,40,52}.

Tabla 4. Parametros de laboratorio en SCPH por virus Andes en 22 pacientes*

Indices de Laboratorio	(%)
Hipoxemia	100%
Alza de LDH y CPK	100%
Alza de SGOT, SGPT	94%
PTT prolongado	90%
Hiponatremia	79%
Alza de creatininemia	55%
Alza de amilasa sérica	9%

* Fuente: Universidad de la Frontera.

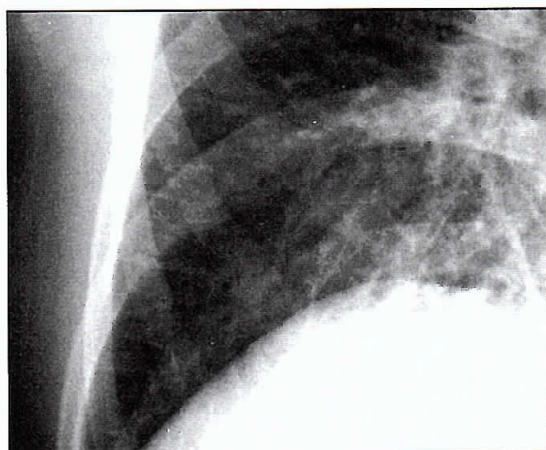


Figura 4. Rx Tx: Infiltrado intersticial con líneas de Kerley B abundantes al inicio del edema pulmonar agudo por hantavirus. (Universidad de la Frontera. Servicio de Salud Araucanía Sur).

DIAGNÓSTICO

Elementos claves en el diagnóstico precoz son: la exposición a roedores o excretas durante los 45 días previos al inicio de los síntomas, caracterizados por fiebre, mialgias con o sin síntomas gastrointestinales. Hemograma con plaquetopenia $< 100.000/mm^3$, a lo que se puede agregar presencia de inmunoblastos en el frotis de sangre periférica^{9-11,26,27,37,40,41}.

El diagnóstico diferencial en la fase prodromica incluye infección por adenovirus, in-

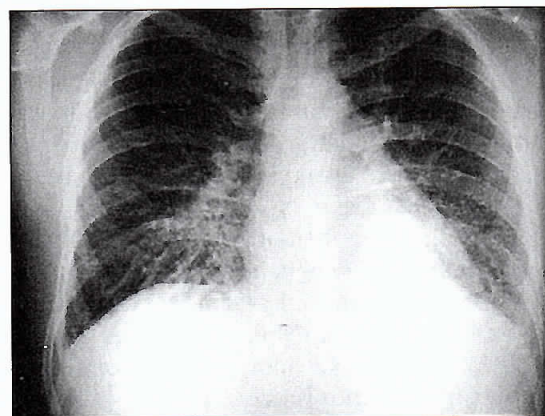


Figura 5. Rx Tx: Infiltrados de predominio intersticial en las primeras horas del edema pulmonar agudo (EPA) por hantavirus. (Universidad de la Frontera. Servicio de Salud Araucanía Sur).

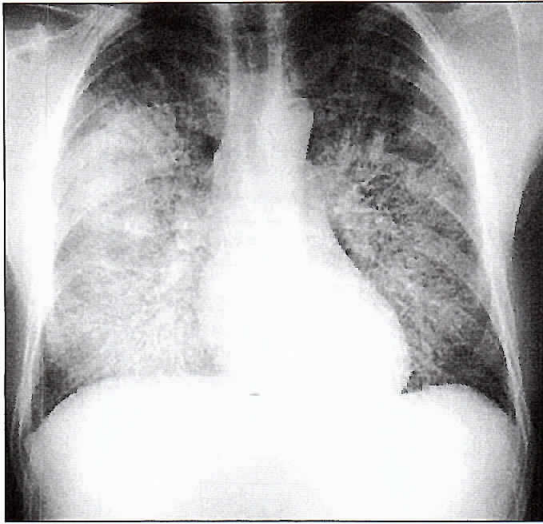


Figura 6. Rx Tx: EPA severo por hantavirus. (Universidad de la Frontera. Servicio de Salud Araucanía Sur.

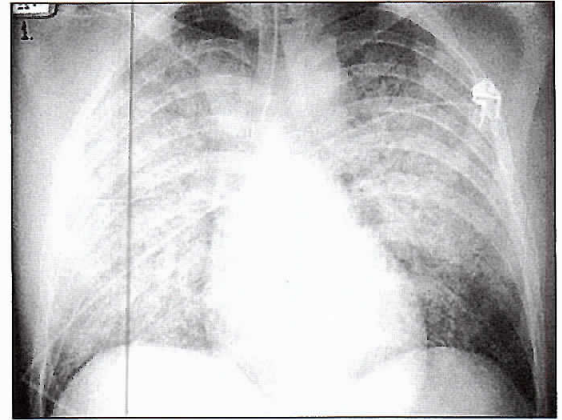


Figura 7. RxTx: EPA masivo por hantavirus. (Universidad de la Frontera. Servicio de Salud Araucanía Sur.)

Tabla 5. Cuadro clínico por virus Sin Nombre y por virus Andes*

	Virus Sin Nombre (%)	Virus Andes (%)
Inyección conjuntival	0	18
Rubicundez o petequias	0	5
Diarrea	50	5
Hipotensión	40	50
EPA	90 - 100	90 - 100
Alza de creatinemia	10	50
Hemorragias	0	30 - 70
Mortalidad	30 - 50	30 - 50

EPA= edema pulmonar agudo

* Fuente: Universidad de Nuevo México, EE.UU. y Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

gastroenteritis aguda y otros procesos gastrointestinales agudos, fiebre tifoidea, pielonefritis, entre otros^{41,42} (Figura 8).

En la fase cardiopulmonar el diagnóstico debe plantearse frente a un enfermo febril, con mialgias severas de 2 a máximo 12 días de evolución, que súbitamente se complica con disnea progresiva y tos, con o sin compromiso hemodinámico. La radiografía de tórax en esta

etapa muestra edema pulmonar de severidad variable y el hemograma tiene la tríada de plaquetopenia, hemoconcentración y leucocitosis. El diagnóstico diferencial más difícil es con las neumonías bacterianas asociadas a SDRA, neumonías atípicas graves, sepsis de otro origen con SDRA, leptospirosis con SDRA e insuficiencia cardíaca descompensada por infección intercurrente^{41,42,43} (Figuras 8 y 9).

Las neumonías bacterianas tienen generalmente comienzo brusco con escasos pródromos, expectoración purulenta y/o dolor pleural. En las neumonías atípicas la bronquitis es prominente, y es improbable el conjunto de alteraciones hematológicas y enzimáticas, sugerentes de SPCPH⁴¹⁻⁴³. Los casos graves de leptospirosis se acompañan de ictericia (Enfermedad de Weil) e insuficiencia renal rápidamente progresiva. En las sepsis puede haber evidencias de un foco de origen. Radiológicamente en el SDRA secundario a sepsis, la secuencia de infiltrados intersticiales con líneas de Kerley abundantes, seguidas de infiltrados de relleno alveolar difusos, característica del SCPH, son infrecuentes.

El SCPH se confirma mediante la medición de anticuerpos anti-hantavirus clase IgM e IgG (ELISA)^{29,44}, detección de ARN viral utilizando la tecnología de transcriptasa reversa-reacción de polimerasa en cadena o identificación de proteínas virales en tejidos por técnicas de inmunohistoquímica²⁹.

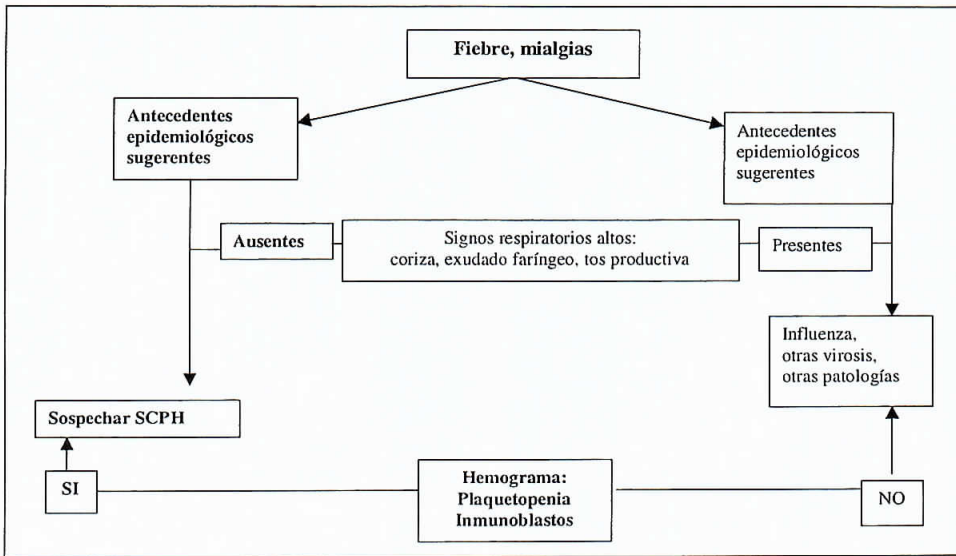


Figura 8. Algoritmo diagnóstico en la fase prodrómica del SCPHV.

TRATAMIENTO

No existe aún un arma terapéutica farmacológica específica y el tratamiento es de sostén. En enfermedad no confirmada, sin edema pulmonar, se debe mantener en observación al paciente, controlar: hemograma, saturación de O₂ y radiografía de tórax. En el momento en que aparecen inmunoblastos o plaquetopenia en el hemograma, el enfermo debe trasladarse a un centro que cuente con Unidad de Cuidados Intensivos, debido a que estos hallazgos predicen la aparición de edema pulmonar agudo. Los pacientes que consultan con dificultad respiratoria e infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax deben ser trasladados de inmediato, puesto que la agravación del edema pulmonar suele ocurrir en menos de 24 horas. Se debe administrar oxígeno manteniendo una PaO₂ > 60 mmHg o, saturación de la hemoglobina con O₂ de 90%. Hay que evitar en lo posible el aporte de volumen parenteral, debido a que los fluidos cristaloides o coloides contribuyen a aumentar la severidad del edema pulmonar. En casos de hipotensión, es preferible el uso precoz de drogas vasoactivas tales como la dobutamina o dopamina, asociadas en casos necesarios a noradrenalina o adrenalina^{9,27,35,36}.

Aquellos pacientes que desarrollan una in-

suficiencia respiratoria severa deben ser conectados a ventilación mecánica (VM) invasiva, con técnicas de VM protectora. Dado que los pacientes con SCPHV suelen cursar con acidosis láctica severa, está contraindicada la hipercapnia permisiva. El uso de sedantes y relajantes musculares es perentorio, prefiriéndose usar fármacos menos hipotensores o taquicardizantes (Traqueum^{MR} y Lorazepam^{MR}) en infusión continua. Idealmente todos los pacientes graves deben monitorizarse con catéter de Swan Ganz. Aquellos que desarrollan shock cardiogénico cursan con presiones de capilar pulmonar normales o bajas, índices de resistencia vascular sistémica elevados e índice cardíaco normal o bajo, a diferencia del shock séptico^{9,27,35,36}. El único recurso que ha demostrado ser útil en el shock cardiogénico por hantavirus refractario a drogas vasoactivas, es la técnica de circulación y oxigenación extracorpórea³⁶. En Nuevo México se ha utilizado circulación extracorpórea en 26 pacientes con SCPHV, logrando un 70% de sobrevida al alta en el último tiempo (M Crowley, comunicación personal). Los pacientes que desarrollan una falla renal importante requieren hemodiálisis o hemodiafiltración, dependiendo de su condición hemodinámica^{26,27}.

Debido a que el diagnóstico diferencial con

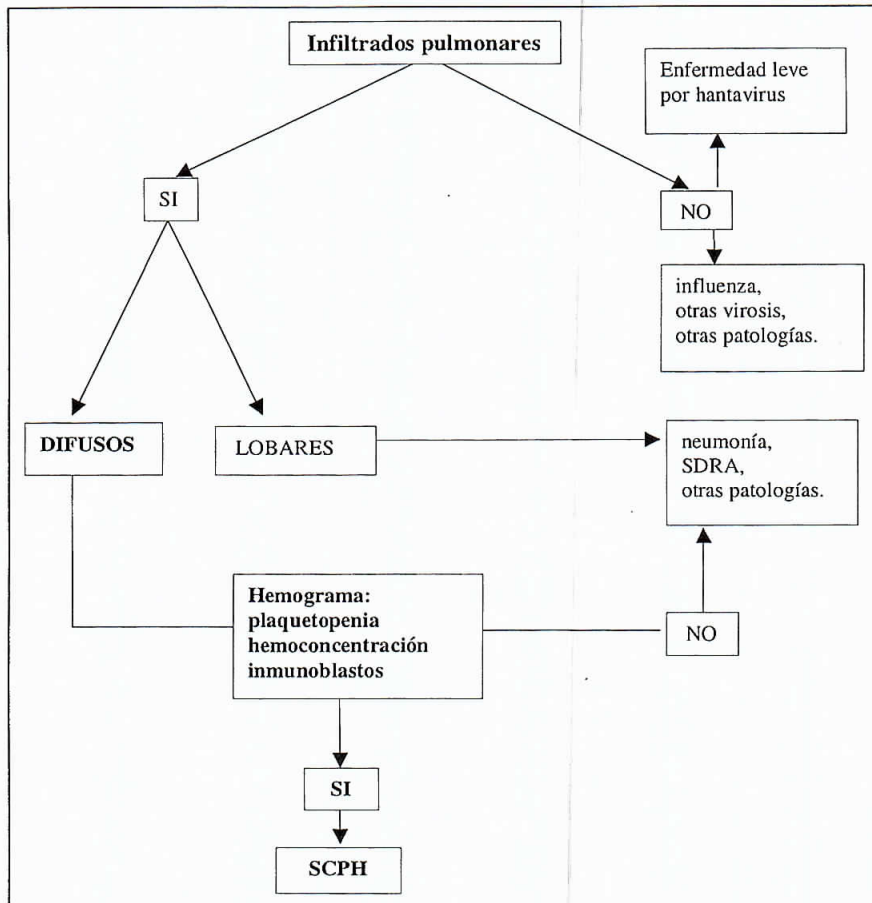


Figura 9. Algoritmo diagnóstico durante la fase cardiopulmonar del SCPH.

neumonías de la comunidad es difícil, debe administrarse antibióticos a todos los pacientes hasta confirmar el diagnóstico. De preferencia usar la asociación de Cefalosporinas de 3^{ra} generación, Macrólidos ± Cloxacilina.

Se ha usado corticoides endovenosos durante la fase cardiopulmonar en varios centros del país. Sin embargo, no existe todavía experiencia controlada acerca de su utilidad^{26,27}.

La ribavirina es eficaz *in vitro* contra los hantavirus. *In vivo* en el SCPH no ha demostrado ser útil y no está exenta de reacciones adversas como anemia que requiere de transfusiones y pancreatitis⁴⁵. Es probable que la ribavirina no tenga tiempo de actuar si se administra una vez desencadenada la fase cardiopulmonar, en donde predominan los mecanismos inmunológicos.

La administración de anticuerpos neutralizantes obtenidos desde suero de convalecientes o anticuerpos monoclonales es una medida terapéutica prometedora que se encuentra en evaluación.

En los casos de evolución favorable, la viremia declina rápidamente una vez desaparecida la fiebre²⁸. El paciente que sobrevive las primeras 48 horas de la fase cardiopulmonar, generalmente se recupera rápidamente, a menos que ocurran complicaciones derivadas del tratamiento o infecciosas. La condición respiratoria y hemodinámica se estabiliza en 48 horas y se normaliza durante la primera semana. La radiografía de tórax se limpia generalmente entre los 4 a 7 días a la par con la corrección de los exámenes de laboratorio. La fase de recuperación cursa con poliuria (5-15

días). Puede haber disnea, fatigabilidad, obstrucción vía aérea periférica, trastornos cognitivos e hipoacusia sensorineural hasta meses después, pero la recuperación plena es la regla^{9-11,26,27,37,40,46}.

Por otra parte, son factores de mal pronóstico y asociados con 100% de mortalidad, una $PaO_2/FiO_2 < 50$ mm Hg, presencia de shock cardiogénico con $IC < 2,5$ L/min/m², lactato en sangre $> 4,0$ mmol/L, aparición de taquicardia o fibrilación ventricular y disociación electromecánica^{9-11,26,27,35,36}. Hemorragias severas ocurrieron en el 72% de los fallecidos en nuestro medio^{26,27}.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Evitar que el reservorio ingrese al hábitat del hombre

La población de mayor riesgo es la rural. El contagio peridoméstico o laboral ocurre por la exposición a roedores en las inmediaciones de la casa y/o lugar de trabajo^{26,27,47,48}. Se recomienda una buena disposición de basuras, ventilar adecuadamente edificaciones campestres y cerrar las vías de acceso de los roedores a las viviendas e impedirles la construcción de madrigueras (MINSAL).

Tomar medidas preventivas al acceder al hábitat del reservorio

El grupo de riesgo incluye excursionistas, pescadores o cazadores. Se recomienda no utilizar cabañas abandonadas, eliminar las basuras en recipientes herméticos, acampar en sitios soleados, abiertos y limpios. Entrar a edificaciones cerradas con mascarilla y guantes, ventilar, rociar con agua clorada evitando levantar polvo y posteriormente limpiar. No tomar excretas o ratones sin guantes y eliminarlos por incineración o enterrarlos en profundidad (MINSAL).

Prevención nosocomial

Ninguna variante de hantavirus euroasiática ni norteamericana se transmite de persona a persona. En Argentina se comunicó la posibilidad de contagio persona a persona del virus Andes⁴⁹. En nuestro país han ocurrido 11 con-

glomerados familiares y en algunas situaciones no se ha podido esclarecer la fuente de contagio (MINSAL). Estudios de seroprevalencia en personal de salud en contacto directo con casos índices durante la fase cardiopulmonar efectuados en Coyhaique y en la IX Región no sugieren esta forma de transmisión^{50,51}. Se recomienda hospitalizar al paciente en habitación individual (aislamiento de gotitas), durante la atención directa se recomienda utilizar mascarillas gruesas, protección ocular, guantes, delantal y pechera. En el laboratorio: usar mascarilla, protección ocular y manipular tubos con fluidos, usando una gasa al abrirlos (MINSAL).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Jaime Cortés y a Patricia Miranda su colaboración técnica en la elaboración del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- GAJDUSEK D. Virus hemorrhagic fever. *J Pediatr* 1962; 60: 841-57.
- 2.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Haemorrhagic fever with renal syndrome: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1983; 61: 269-75.
- 3.- CASALS J, HENDERSON B E, HOOGSTRAAKM G. A review of Soviet viral hemorrhagic fevers. *J Infect Dis* 1969; 122: 437-53.
- 4.- LEE H W. Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome, In: Elliott R M, editor. *The Bunyaviridae*. New York: Plenum Press, 1996: 253-67.
- 5.- SMADEL J. Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health* 1953; 43: 1327-30.
- 6.- LEE H, LEE P, JOHNSON K. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137: 298-308.
- 7.- FRENCH G, FOULKE R, BRAND O, EDDY G. Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science* 1981; 211: 1046-8.
- 8.- LEE H, LEE P, BAEK L, SONG C, SEONG I. Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30: 1106-12.
- 9.- DUCHIN J S, KOSTER F T, PETERS C J, SIMPSON G L, TEMPEST B, ZAKI S R, KSIAZEK T G et

- al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 949-55.
- 10.- ZAKI S R, GREER P W, COFFIELD L M, GOLDSMITH C S, NOLTE K B, FOUCAR K, FEDDERSEN R M et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome pathogenesis of an emerging infectious disease. *A J P* 1995; 146: 552-9.
 - 11.- KAHN A S, KHABBAZ R F, ARMSTRONG L R, HOLMAN R C, BAUER S P, GRABER J, STRINE T et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: The first 100 US cases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1297-1303.
 - 12.- NICHOL S T, SPIROPOULOU C F, MORZUNOV S, ROLLIN P E, KSIAZEK T G, FELDMANN H et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-7.
 - 13.- CHILDS J E, KSIAZEK T G, SPIROPOULOU C F, KREBS J W, MORZUNOV S, MAUPIN G O 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.
 - 14.- HJELLE B, ANDERSON B, TORREZ-MARTÍNEZ N, SONG W, GANNON W F et al. Prevalence and geographic genetic variation of hantaviruses of New World harvest mice (*Reithrodontomys*): identification of a divergent genotype from a Costa Rican *Reithrodontomys mexicanus*. *Virology* 1995; 207: 452-9.
 - 15.- SCHMALJOHN C, HJELLE B. Hantaviruses: A Global Disease Problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 95-104.
 - 16.- MONROE M C, MORZUNOV S P, ROWE J E et al. Genetic diversity and distribution of *Peromyscus*-borne hantaviruses in North America. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 75-86.
 - 17.- LEVIS S, MORZUNOV S P, ROWE J E, ENRIA D, PINI N, CALDERON G, SABATTINI M. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 1998; 177: 529-38.
 - 18.- MILLS J N, KSIAZEK T G, PETERS C J, CHILDS J E. Long-term studies of hantavirus reservoir populations in the southwestern United States: a synthesis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 135-42.
 - 19.- GLASS G E, CHEEK J E, PATZ J A, SHIELDS T M, DOYLE T J, THOROUGHMAN D A et al. Using remotely sensed data to identify areas at risk for hantavirus pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 238-47.
 - 20.- LÓPEZ N, PADULA P, ROSSI C, LÁZARO M E, FRANZE-FERNÁNDEZ M T. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.
 - 21.- PAVLETIC C. Hantavirus: Su distribución geográfica entre los roedores silvestres de Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 186-96.
 - 22.- MURUA R, GONZÁLEZ L E, GONZÁLEZ M, JOFRÉ Y C. Efectos del florecimiento del arbusto *Chusquea quila* Kunth (Poaceae) sobre la demografía de poblaciones de roedores de los bosques templados fríos del sur chileno. *Boletín de la Sociedad de Biología (Concepción, Chile)* 1996; 67: 37-42.
 - 23.- FRAMPTON J W, LANSEY S, NICHOLS C R, ETTESTAD P J. Sin Nombre virus infection in 1959. *Lancet* 1995; 346: 781-2.
 - 24.- PARISI M, ENRIA D, PINI N, SABATINI M S. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
 - 25.- BARO M, VERGARA J, NAVARRETE M. Hantavirus en Chile: Revisión y análisis de casos desde 1975. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1513-23.
 - 26.- CASTILLO C, NARANJO J, OSSA G. Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en 21 adultos. *Rev Chil Infectol* 2000; 17: 241-47.
 - 27.- CASTILLO C, NARANJO J, SEPÚLVEDA A, OSSA G, LEVY H. Hantavirus Pulmonary Síndrome Due to Andes Virus in Temuco, Chile. *Clinical Experience With 16 Adults*. *CHEST* 2001; 120: 548-54.
 - 28.- TERAJIMA M, HENDERSHOT III J D, KARIWA H, KOSTER F T, HJELLE B, GOADE D et al. High Levels of Viremia in Patients with the Hantavirus Pulmonary Syndrome. *J Infect Dis* 1999; 180: 2030-4.
 - 29.- GALENO H, VILLAGRA E, FERNÁNDEZ J, RAMÍREZ E, MORA J. Técnicas diagnósticas de infección humana por hantavirus. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 211-5.
 - 30.- ZAKI S R, GREER P W, COFFIELD L M, GOLDSMITH C S, NOLTE K B, FOUCAR K et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome pathogenesis of an emerging infectious disease. *AJP* 1995; 146: 552-9.
 - 31.- NOLTE K B, FEDDERSEN R M, FOUCAR K, ZAKI S R, KOSTER F, MADAR D et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the United States: A pathological description of a disease caused by a new agent. *Human Pathology* 1995; 26: 110-20.
 - 32.- BHARADWAJ M, NOFCHISSEY R, GOADE D, KOSTER F, HJELLE B. Humoral responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2000; 182: 43-8.
 - 33.- ENNIS F A, CRUZ J, SPIROPOULOU C F, WAITE D, PETERS C J, NICHOL S T et al. Hantavirus pulmonary syndrome: CD8+ and CD4+ cytotoxic T lymphocytes to epitopes on Sin Nombre virus nucleocapsid protein isolated during acute illness. *Virology* 1997; 238: 380-90.
 - 34.- MERTZ G J, HJELLE B L, BRYAN R T. Hantavirus Infection. *D M* 1998; 44: 125-6.
 - 35.- HALLIN G W, SIMPSON S Q, CROWELL R E, JAMES D S, KOSTER F T, MERTZ G J et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
 - 36.- CROWLEY M R, KATZ R W, KESSLER R, SIMPSON S Q, LEVY H, HALLIN G W et al.

- Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 409-14.
- 37.- TAPIA M, MANSILLA C, VERA J. Síndrome pulmonar por hantavirus: Experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento. *Hospital Coyhaique-Chile. Rev Chil Infectol* 2000; 17: 258-69.
- 38.- KETAI L H, WILLIAMSON M R, TELEPAK R J, LEVY H, KOSTER F T, NOLTE K B et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: Radiographic findings in 16 Patients. *Radiology* 1994; 191: 665-68.
- 39.- BUSTAMANTE E A, LEVY H, SIMPSON S Q. Pleural fluid characteristics in Hantavirus Pulmonary Syndrome. *CHEST* 1997; 112: 1133-6.
- 40.- TORO J, VEGA J D, KAHN A S, MILLS J N, PADULA P, TERRY W et al. An Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome, Chile 1997. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 687-94.
- 41.- MOOLENAAR R L, DALTON C, LIPMAN H B, UMLAND E T, GALLAHER M, DUCHIN J S et al. Clinical Features That Differentiate Hantavirus Pulmonary Syndrome from Three Other Acute Respiratory Illnesses. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 643-9.
- 42.- KAHN A S, KITSUTANI P T, CORNELI A. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Americas: The Early Years. *Sem Respir Dis and Crit Care Med* 2000; 2: 313-22.
- 43.- COLBY T, ZAKI S R, FEDDERSEN R M, NOLTE K B. Hantavirus Pulmonary Syndrome Is Distinguishable From Acute Interstitial Pneumonia. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1463-6.
- 44.- ROSSI C A, KSIAZEK T G. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In Lee H W, Calisher Ch, Schmaljohn C, ed. *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome*. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantaviruses) Asian Institute for Life Sciences, Seoul. Chapter VII: 80-91.
- 45.- CHAPAMAN L E, MERTZ G J, PETERS C J, JOLSON H M, KAHN A S, KSIAZEK et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antiviral Therapy*. 1999; 4: 211-9.
- 46.- JAVIER A R, ELLIOT H F, LONGRIDGE N S. Hantavirus infection: a possible cause of delayed sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 697-701.
- 47.- ZEITZ P S, BUTLER J C, CHEEK J E, SAMUEL M C, CHILLS J E, SHANDS L A et al. A Case-Control Study of Hantavirus Pulmonary Syndrome during an Outbreak in the Southwestern United States. *J Infect Dis* 1995; 171: 864-70.
- 48.- CALDERON G, PINI N, BOLPE J, LEVIS S, MILLS J, SEGURA E et al. Hantavirus reservoir hosts associated with peridomestic habitats in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 792-7.
- 49.- WELLS R M, SOSA S, YADON Z E, ENRIA D, PADULA P, PINI N et al. An Unusual Hantavirus Outbreak in Southern Argentina: Person-to-Person Transmission? *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
- 50.- CHAPARRO J, VEGA J, TERRY W, VERA J L, BARRA B, MEYER R et al. Assessment of Person to Person Transmission of Hantavirus Pulmonary Syndrome in a Chilean Hospital Setting. *J Hospital Infect*. 1998; 40: 281-5.
- 51.- CASTILLO C, MARDONES J, VILLAGRA E. Prevalencia de anticuerpos anti-hantavirus en personal de salud en contacto directo con pacientes portadores del síndrome pulmonar por hantavirus. Temuco 1997 a 1999. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 735-9.
- 52.- TAPIA M. Síndrome pulmonar por hantavirus. *Rev Chil Enf Respir* 1997; 13: 103-10.