

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD EN LOS HUMANOS

Estas guías se orientan a la epidemiología del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), enfermedad que ha sido notificada hasta la fecha solo en el continente americano. No se ha sabido de la presencia de casos en México, América Central o el Caribe. El SPH ha sido atribuido por lo menos a seis virus diferentes, y se han detectado mínimas diferencias clínicas entre los pacientes infectados con diversas especies virales. En este trabajo se presenta el control y el tratamiento del síndrome pulmonar por hantavirus como una entidad patológica particular, mientras no se acumulen más pruebas que permitan una diferenciación más precisa.

4.1 AMÉRICA DEL NORTE

Hasta el 9 de octubre de 1998 se habían confirmado 221 casos de SPH en 29 estados de los Estados Unidos y tres provincias del Canadá (véase el Cuadro 3). Los pacientes han provenido predominantemente de áreas rurales de la mitad occidental del continente en ambos lados de las Montañas Rocosas. No se ha confirmado la aparición de casos en México, a pesar de que la distribución del huésped norteamericano primario *P. maniculatus*, un roedor, se encuentra en la mitad sep-

tentrional de ese país. Además, cuatro casos de SPH en los Estados Unidos se identificaron en zonas cercanas a la frontera con México.

En América del Norte, por lo menos cuatro hantavirus distintos se han relacionado con la aparición del SPH. Se piensa que la mayor parte de los casos han sido consecuencia de infección por el virus Sin Nombre (VSN) (15), pero se sabe que virus como New York (16), Bayou (17) y Black Creek Canal (18), han causado seis casos de SPH en las regiones oriental y sudoriental de los Estados Unidos. El ratón de campo *Peromyscus maniculatus* es el roedor que sirve de reservorio primario del VSN (19), en tanto que el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) (20), la rata arrocera (*Oryzomys palustris*) (21) y la rata algodonera (*Sigmondon hispidus*) (22) al parecer constituyen los roedores que sirven de reservorios primarios para los virus New York, Bayou y Black Creek Canal, respectivamente.

4.1.1 Estados Unidos de América

La detección inicial del SPH en la primavera de 1993 provino de una epidemia que incluyó unos 27 casos en el suroeste de los Estados Unidos. Desde esa fecha, el

CUADRO 3. Número de casos de SPH notificados en el continente americano.

	Número de casos hasta el 31 de diciembre de 1997	Datos más recientes, tercer trimestre de 1998
América del Norte	205	221
Estados Unidos	181	196
Canadá	24	25
América del Sur	208	239
Argentina	133	142
Brasil	6	13
Chile	32	46
Paraguay (52)	35	35
Uruguay	2	3
Total	413	460

análisis retrospectivo del síndrome ha permitido identificar casos que acaecieron incluso desde 1959. Si bien se han señalado grupos pequeños de dos a tres casos en colaboradores o miembros de familias, desde 1993 la mayor parte de los casos se produjeron de manera esporádica, con una frecuencia de 20 a 40 casos por año en todos los Estados Unidos, lo cual sugirió un patrón endémico, aunque poco frecuente, de presentación. La presencia amplia y corriente de roedores infectados por hantavirus contrasta con las circunstancias menos explícitas y más raras de transmisión a los humanos.

Han surgido casos de síndrome pulmonar por hantavirus en cualquier mes del año, pero son menos frecuentes en diciembre, enero y febrero, meses invernales del Hemisferio Norte. No se sabe si en el patrón estacional observado intervienen en mayor grado factores de comportamiento humano o ecológicos propios del roedor, pero muy probablemente incide una combinación de ambos.

La edad de los pacientes de SPH va de 11 a 69 años (mediana = 37 años), con un leve predominio del sexo masculino (61%). Es muy rara la enfermedad en niños de corta edad, y se ha sabido solo de nueve casos (5,2%) en personas menores de 18 años (23). La distribución de casos por razas y etnias se asemeja a la observada en la zona rural del oeste de los Estados Unidos. No se ha precisado la participación posible de factores genéticos.

En los Estados Unidos, 24 casos diagnosticados de SPH se produjeron antes de 1993 y la mayor parte de ellos fueron confirmados por el análisis del tejido almacenado obtenido en necropsias. De los primeros 23 casos del síndrome que acaecieron en 1993, se supo que 15 (65%) de los pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad. La tasa global de letalidad por SPH en los Estados Unidos es de 44%. Sin embargo, ha disminuido en forma constante y lenta desde la fecha del primer brote en 1993; los individuos cuya enfermedad comenzó después del 1 de enero de 1994 mostraron una tasa de letalidad de 35%, aproximadamente. De los sujetos cuya enfermedad comenzó durante 1997, 3 de 17 (18%) no sobrevivieron. La disminución aparente de la mortalidad por SPH quizá pueda atribuirse en gran parte al mejor tratamiento clínico, y no a cambios en el virus o a una farmacoterapia específica. Además, la mayor conciencia entre los clínicos y la mejor capacidad diagnóstica, sin duda han permitido detectar la enfermedad en su forma más leve y una definición más precisa de todo el espectro del cuadro clínico.

Los casos de SPH se han vinculado con situaciones como habitar en viviendas con poblaciones de roedores en el interior; ocupar cabañas u otros sitios techados que habían estado vacíos; limpiar establos y otros anexos; perturbar áreas infestadas de roedores; residir en o visi-

tar zonas en las cuales haya aumentado extraordinariamente la población de roedores; atrapar a dichos animales y manipularlos vivos o muertos, así como sus excreta (24–26). Actividades como las mencionadas han tenido lugar en casos de exposiciones caseras, recreativas u ocupacionales. Sin embargo, en muchos casos no se han dilucidado los hechos exactos que culminaron en la infección en los humanos, porque a menudo tienen lugar muchas exposiciones posibles en las semanas anteriores al comienzo de la enfermedad.

Las pruebas serológicas de contactos domiciliarios del caso y personas que en sus ocupaciones están en peligro de exposición a roedores, han indicado por lo regular una seroprevalencia menor de 1% de anticuerpos reactivos al VSN, lo que refuerza la conclusión de que es rara la infección asintomática por hantavirus que causan SPH. Además, no hay pruebas de la transmisión de persona a persona de los hantavirus que causan SPH en América del Norte. En un estudio de 266 trabajadores de salud expuestos a pacientes de SPH o sus líquidos corporales, ninguno manifestó positividad de anticuerpos contra el VSN (27). En forma semejante, todos los grupos domiciliarios u ocupacionales de dos o más casos de SPH en los Estados Unidos mostraron confirmación amplia de exposición a los roedores en todas las situaciones, y así se planteó la duda sobre la posibilidad de que en los grupos observados existiera la transmisión de una persona a otra (28).

4.1.2 Canadá

Con fines de vigilancia, el Canadá ha adoptado la definición de casos de SPH de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (29). Hasta el 31 de diciembre de 1997, en el Canadá se habían notificado 24 casos de SPH confirmados por pruebas de laboratorio, y para el 7 de marzo de 1998 se había agregado un caso más. Los 25 casos se identificaron en tres de las provincias más occidentales —Columbia Británica, Alberta y Saskatchewan—, que representan aproximadamente 25% de la población del Canadá (30). El caso más antiguo de SPH se produjo en Alberta en 1989, y se le detectó en forma retrospectiva. A partir de 1994, en que se diagnosticó por primera vez el SPH en el Canadá, se han producido en promedio cinco casos por año, y más de 40% de ellos surgieron durante los meses de abril, mayo y junio. En Alberta, que posee aproximadamente 9% de la población del Canadá, se han notificado 64% (16 de 25) de los casos de SPH. En forma global, la enfermedad ha afectado a personas de 15 a 62 años (media = 39,5 años); 68% (17 de 25) de los pacientes fueron varones y 32% (8 de 25)

fallecieron. De los pacientes cuya enfermedad comenzó a partir del 1 de enero de 1997, uno de ocho (13%) murió. La mayor parte de los casos muy probablemente estuvieron expuestos al VSN durante actividades agrícolas y domésticas en las áreas rurales. Casos aislados se han vinculado también con exposiciones ocupacionales durante la ejecución de maniobras militares, la limpieza de un aserradero y un estudio de animales salvajes. Las características del SPH en el Canadá al parecer son semejantes a las de los casos descritos en los Estados Unidos (30).

Las investigaciones hechas en roedores han demostrado la presencia de los virus Sin Nombre y similares en ratones de campo en todo el territorio del Canadá, con una seroprevalencia variable. Las características territoriales del Canadá constituyeron un elemento predictivo de la seroprevalencia en los roedores más importante que las variaciones estacionales, las cepas virales, el clima, las edificaciones o la asociación con enfermedad en los humanos (31).

4.2 AMÉRICA CENTRAL Y EL CARIBE

No se han señalado casos de SPH en América Central y el Caribe. Sin embargo, el hábitat de *Sigmodon hispidus*, que es el huésped probable del virus Black Creek Canal, se extiende desde el sudeste de los Estados Unidos, pasa por América Central y llega a la porción septentrional de América del Sur. Además, en el ratón de las cosechas *Reithrodontomys mexicanus*, en Costa Rica, se ha identificado el virus Río Segundo, pero no se ha relacionado con enfermedad en los humanos (32). Existe una mayor posibilidad de que las especies que habitan en algunas partes de la zona del Caribe sean miembros del Viejo Mundo de la subfamilia *Murinae* de roedores, como la rata gris común. La ausencia de SPH en los países del Caribe tal vez sea el resultado de la infrecuencia relativa de especies de roedores de la subfamilia *Sigmodontinae* en la región.

4.3 AMÉRICA DEL SUR

En América del Sur, desde el decenio de 1980 se ha sabido de la presencia de *Rattus norvegicus* infectada por hantavirus. Algunas investigaciones realizadas en ese decenio detectaron incluso que 56% de las ratas capturadas poseían anticuerpos reactivos al antígeno del virus Hantaan (33, 34), es decir, eran seropositivas. Otros estudios realizados aproximadamente para la misma fecha aportaron pruebas serológicas de infecciones en

los humanos ocurridas con anterioridad en Brasil, Argentina, Bolivia y Uruguay (35, 36).

En diciembre de 1993, después del brote en los Estados Unidos, se hizo el diagnóstico de SPH en tres personas del Brasil (37). La vigilancia activa también permitió la detección de algunos casos en la Argentina. En la actualidad se sabe que existen algunos virus diferenciables genéticamente, que guardan alguna relación causal con el SPH en América del Sur, y otros que al parecer no originan la enfermedad (Cuadros 1 y 2). Hasta el tercer trimestre de 1998 se habían notificado 239 casos de SPH en cinco países de América del Sur. Los casos se presentaron durante todo el año, en forma epidémica similar a la observada en América del Norte, pero algunos grupos comprenden más de la cuarta parte de todos los casos identificados en el Cono Sur. Estos grupos por lo común han aparecido de septiembre a enero (primavera y verano en el Cono Sur) en diversas regiones y hábitats. Un resumen de la actividad del SPH en cada país será útil para ilustrar las características epidemiológicas peculiares de la enfermedad en cada uno de ellos.

4.3.1 Argentina

Hasta el 7 de marzo de 1998, en la Argentina se había notificado un total de 142 casos, en particular en las provincias de Salta y Jujuy, en el noroeste; en Santa Fe y Buenos Aires en la zona central del país, y en las provincias de Río Negro, Chubut y Neuquén en el sur (38, 39). La media de edad de los casos de SPH fue de 34,7 años, con límites de 4 a 71 años. En la Argentina se ha identificado una proporción de casos en niños mayor que la observada en los Estados Unidos (40). La tasa global de letalidad por SPH en la Argentina es de 44%.

Después del brote de 1993 en América del Norte se emprendió la vigilancia activa, prospectiva y retrospectiva de enfermos con un cuadro inicial de fiebre y un síndrome de insuficiencia respiratoria inexplicada entre 1987 y 1995. En la región central de la Argentina se identificó el SPH durante la vigilancia de casos sospechosos de leptospirosis y fiebre hemorrágica argentina en los que las pruebas de laboratorio fueron negativas. En el norte, médicos locales de Orán (provincia de Salta), notificaron grupos de casos de un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de origen desconocido, desde el decenio de 1980. En los comienzos del decenio de 1990, en algunas de tales enfermedades se identificó a *Leptospira interrogans* como agente causal. Sin embargo, en 1995, estudios serológicos de los casos indicaron que el hantavirus era el agente etiológico en algunos de los casos restantes no diagnosticados.

En marzo de 1995 se identificó en la provincia de Río Negro, en el sur, un grupo de tres miembros de una familia, enfermos. La investigación del grupo permitió identificar el virus Andes como agente etiológico en el sur de la Argentina (41). El virus Andes posee un linaje diferente del linaje del VSN (41), pero es el que mayor cercanía y semejanza tiene con otros hantavirus de sigmodontinos. Difirió de los hantavirus del Nuevo Mundo del complejo Sin Nombre de América del Norte en más de 20% del número de aminoácidos en la región de la proteína G2. En la Argentina se han identificado por lo menos siete genotipos virales vinculados con diferentes roedores que servían de reservorios, y cuatro de los genotipos también han guardado relación causal con el síndrome pulmonar por hantavirus (42).

Entre septiembre y diciembre de 1996 se produjo un brote de SPH en la misma región de Río Negro que afectó a por lo menos 18 personas. Cuatro de los 18 casos eran médicos que vivían en la zona. Los datos epidemiológicos, moleculares y ecológicos confirmaron la transmisión de persona a persona, particularmente cuando un médico que vivía en una región no endémica se infectó después de estar en contacto con pacientes de SPH (43, 44, 48). Una vez más el agente etiológico fue el virus Andes, y el roedor que supuestamente sirvió de reservorio era la rata pigmea arrocera de cola larga *Oligoryzomys longicaudatus* (42).

4.3.2 Bolivia

En Bolivia no se han notificado casos de SPH, pero humanos y roedores han presentado signos serológicos de infección por hantavirus (35, 45).

4.3.3 Brasil

Hasta el 7 de marzo de 1998 se habían notificado en el Brasil seis casos de SPH, de los cuales cinco murieron. En diciembre de 1993 se hizo el diagnóstico de SPH en tres hermanos de Juquitiba, en el área de São Paulo; de ellos, dos murieron por la enfermedad. En el tejido pulmonar de una de las víctimas se detectaron pruebas de un virus posiblemente diferente, al que se dio el nombre de virus Juquitiba (4). Los hermanos vivían juntos en una zona rural infestada de roedores. De 49 contactos de casos, tres (6,1%) mostraron anticuerpos que reaccionaron contra el antígeno de hantavirus, sin enfermedad manifiesta (37). En las investigaciones de campo no se identificó el reservorio probable. Desde esa fecha se han notificado tres casos adicionales de VSH; uno se

detectó en el estado de Mato Grosso en 1995, en tanto que los dos restantes provinieron del estado de São Paulo.

4.3.4 Chile

En 1995 se identificó en Chile por primera vez el SPH en un paciente de Cochamo, Los Lagos, Región X. Para el 25 de marzo de 1998 se había notificado un total de 46 casos, la mayoría de las Regiones IX, X y XI, en el sur del país. De ellos, 28 casos surgieron entre octubre de 1995 y diciembre de 1997, los más como consecuencia de un brote en Aysén, en la Región XI, que comenzó en julio de 1997. La media de edad de los 28 pacientes fue de 29,7 años (límites de 2 a 60 años), y 75% eran varones; seis (21,4%) de los casos eran niños menores de 17 años de edad. La tasa de letalidad fue de 61%. En el país se definieron tres pronósticos clínicos de la infección por hantavirus: pacientes con SPH; pacientes con enfermedad leve por hantavirus, e infecciones asintomáticas. Además de los 28 casos de SPH, se identificaron tres casos con enfermedad febril leve por hantavirus, y otro más con una infección aguda asintomática.

La descripción clínica de los casos es semejante a la de los observados en América del Norte, pero por lo menos tres niños presentaron petequias y en todos los adultos se hizo un análisis de orina en que se identificaron hematuria microscópica y cilindros (46). Los estudios de secuencia genética de tejidos obtenidos de varios pacientes señalaron al virus Andes como agente causal (47, 48). Tres grupos familiares se detectaron en la región de Aysén. En uno de ellos, los miembros de la familia se enfermaron con diferencia de uno a cinco días entre sí. En otro grupo, la enfermedad se presentó en forma seriada y transcurrieron de 16 a 41 días entre el caso índice y la enfermedad del último miembro de la familia. El tercer grupo familiar comprendió a un esposo, que trabajaba en un área rural, y su esposa, que permaneció en el hogar de la familia en el conglomerado urbano de Coyhaique. El esposo presentó síntomas que sugerían SPH 12 días después de que volvió a su hogar, donde estaba su esposa, fue hospitalizado y murió. La esposa se enfermó 22 días después, a partir del primer día en que aparecieron los síntomas de su marido. Ella no había hecho viajes fuera de Coyhaique en los 12 meses anteriores, ni había comunicado exposición a roedores. Las únicas exposiciones conocidas de la esposa consistieron en lavar la ropa de su marido y cuidarlo durante su enfermedad.

Se emprendió un estudio serológico del personal de salud del Hospital Regional de Coyhaique, en el cual se había atendido a la mayor parte de los enfermos de SPH en el brote de 1997 (49). De los 319 participantes (87,9%

de los que reunían los requisitos), 12 (3,6%) tuvieron anticuerpos IgG, dato compatible con la seroprevalencia en la comunidad en que vivían los participantes. La exposición a enfermos de SPH fue semejante en personas con positividad o con negatividad de los anticuerpos. La encuesta serológica de tipo poblacional que incluyó a personas de cuatro comunidades de la región de Aysén, una urbana y tres rurales, detectó seroprevalencia que varió de 2% en el área urbana a 13,1% en una de las localidades endémicas (50).

En 1997 se realizaron estudios ecológicos (51). Las capturas globales con trampa variaron de 37% a 50% y el roedor apresado con mayor frecuencia fue *Oligoryzomys longicaudatus*, que mostró una reactividad de 13% de anticuerpos contra el virus Sin Nombre.

4.3.5 Paraguay

En la región occidental del Paraguay se han notificado 35 casos de síndrome pulmonar por hantavirus (52). Un brote de SPH se presentó en una comunidad agrícola de la región del Chaco occidental y afectó como mínimo a 17 personas en la primavera y el verano de 1995–1996 (52). Hubo confirmación serológica de seis casos adicionales identificados en forma retrospectiva en la región entre 1987 y 1994. La tasa de letalidad durante el brote fue de 12%, pero esta cifra puede ser menor de la real, por la infrecuencia relativa con que se practicaron las necropsias en esa región.

La seroprevalencia humana básica fue de 7% a 21% en grupos de personas asintomáticas y residentes de la comunidad (52), y ello tal vez denote el ataque de una enfermedad más leve y una cifra mucho mayor de infecciones subclínicas de la observada en otros sitios, o in-

fección con un hantavirus menos patógeno, que muestre reacción cruzada en estudios serológicos. Se dio el nombre de virus Laguna Negra al agente etiológico, y más tarde se le aisló en cultivos celulares; el roedor que sirvió de reservorio primario fue el ratón *Calomys laucha*, de vida vespertina (53).

4.3.6 Perú

No se han notificado casos confirmados de SPH en el Perú. Sin embargo, en diversas especies de roedores se han encontrado pruebas de infección por hantavirus (R. Tesh y D. Watts, comunicación personal).

4.3.7 Uruguay

En el Uruguay se han identificado como mínimo dos casos de SPH y las encuestas serológicas previas detectaron la presencia de anticuerpos contra hantavirus en la población general (35). Son escasos los datos sobre el agente etiológico o el reservorio.

4.3.8 Venezuela

En Venezuela no se han notificado casos confirmados de SPH; sin embargo, se han detectado anticuerpos contra hantavirus en tres roedores provenientes de los llanos venezolanos: *Oryzomys bicolor*, *Sigmodon alstoni* y *Zygodontomys brevicauda*. En *Sigmodon alstoni* se ha aislado un hantavirus genéticamente diferente, que es el virus Caño Delgadito, pero hasta el momento no se ha sabido que produzca enfermedad alguna en los humanos (54).