

Historia de la identificación del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en el sur andino argentino

En mayo de 1995 se identificó por primera vez el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en la localidad andina de El Bolsón, al suroeste de la provincia de Río Negro. Esta identificación fue el corolario de una historia plena de observación e intercambio vivida por los médicos de dos ciudades que experimentamos la emergencia de una enfermedad mortal, nueva en la zona.

La muerte inexplicable de un enfermero del hospital de El Bolsón, ocurrida en octubre de 1994, horas después de su ingreso en la unidad de terapia intensiva (UTI) del hospital de Bariloche, fue la primera alarma clínica que inició la comunicación entre los médicos de ambas instituciones. A partir de allí se reconoció la similitud de presentación clínica con la de una joven mujer fallecida 45 días antes en El Bolsón, sin dar tiempo a su derivación y con el caso de un refugio de montaña, atendido un año atrás por distress respiratorio del adulto, al que sobrevivió sin poder determinarse la etiología. En marzo de 1995 un paciente con las mismas características fallece a su ingreso a UTI.

Las características clínicas de la enfermedad determinaron que los pacientes consultaran en el nivel de atención primario de su localidad ante la persistencia de los síntomas gripales inespecíficos de la etapa prodrómica. La instalación brusca y rápida del compromiso cardiopulmonar posterior genera el requerimiento de atención en unidades de terapia intensiva. Los pacientes de El Bolsón son derivados, ante la necesidad de cuidados críticos, a la ciudad de San Carlos de Bariloche, distante 127 km, por ser el lugar más cercano que ofrece dicha complejidad. Por ello, a pesar de la rápida dinámica del curso clínico, la atención de la mayoría de estos pacientes involucra a los servicios de salud de las dos ciudades.

Hasta marzo de 1995 se habían presentado cuatro casos clínicos semejantes en un lapso de 17 meses: adultos jóvenes, previamente sanos

que, luego de un cuadro gripal de varios días, evolucionaban en horas a la insuficiencia respiratoria y hemodinámica, presentando edema pulmonar no cardiogénico. Tres de ellos fallecieron antes de las 24 horas de su ingreso a nuestros hospitales. El laboratorio mostraba hematocrito elevado, leucocitos con desviación a la izquierda, VSG baja, plaquetopenia e hipoxia progresiva. Se plantearon como diagnósticos diferenciales las formas graves de infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia*, virus *Influenza*, *Parainfluenza*, *Adenovirus*, *Legionella*, sepsis bacteriana y, en el caso del refugio, también histoplasmosis aguda. Los cultivos bacterianos fueron negativos, las serologías para los patógenos respiratorios realizadas no mostraron títulos significativos y tampoco hubo seroconversión en el par de muestras de suero del único sobreviviente.

Los casos eran esporádicos por lo que no parecían formar parte de un brote. No encontramos conexiones entre los pacientes, excepto su procedencia común. La clínica orientaba hacia una causa infecciosa. Si bien los resultados de los estudios microbiológicos y serológicos eran negativos, no eran suficientes para descartar completamente formas clínicas graves de patologías conocidas, e incluso, de diferentes enfermedades no relacionadas entre sí. Sin embargo, estos pocos casos aislados, tan graves, de inusuales características clínicas, en adultos previamente sanos, habitantes de una comunidad pequeña, generaban inquietud. ¿Había "algo" que no encontrábamos y podía explicar lo observado? ¿Estarían relacionados entre sí todos ellos? Decidimos solicitar la colaboración de los centros de referencia -Instituto Nacional de Microbiología Carlos G. Malbrán e Instituto Nacional de Epidemiología Juan Jara- y programamos un estudio exhaustivo ante la presentación eventual de un nuevo caso similar. Treinta días después de la muerte del último paciente ingresaría su hija de 15 años, falleciendo al tercer día con una evolución comparable a la de su padre. Con este caso, y ante la sospecha diagnóstica de SPH, establecimos contacto con el Instituto Nacional de En-

Historia de la identificación del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en el sur andino argentino

En mayo de 1995 se identificó por primera vez el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en la localidad andina de El Bolsón, al suroeste de la provincia de Río Negro. Esta identificación fue el corolario de una historia plena de observación e intercambio vivida por los médicos de dos ciudades que experimentamos la emergencia de una enfermedad mortal, nueva en la zona.

La muerte inexplicable de un enfermero del hospital de El Bolsón, ocurrida en octubre de 1994, horas después de su ingreso en la unidad de terapia intensiva (UTI) del hospital de Bariloche, fue la primera alarma clínica que inició la comunicación entre los médicos de ambas instituciones. A partir de allí se reconoció la similitud de presentación clínica con la de una joven mujer fallecida 45 días antes en El Bolsón, sin dar tiempo a su derivación y con el caso de un refugio de montaña, atendido un año atrás por distress respiratorio del adulto, al que sobrevivió sin poder determinarse la etiología. En marzo de 1995 un paciente con las mismas características fallece a su ingreso a UTI.

Las características clínicas de la enfermedad determinaron que los pacientes consultaran en el nivel de atención primario de su localidad ante la persistencia de los síntomas gripales inespecíficos de la etapa prodrómica. La instalación brusca y rápida del compromiso cardiopulmonar posterior genera el requerimiento de atención en unidades de terapia intensiva. Los pacientes de El Bolsón son derivados, ante la necesidad de cuidados críticos, a la ciudad de San Carlos de Bariloche, distante 127 km, por ser el lugar más cercano que ofrece dicha complejidad. Por ello, a pesar de la rápida dinámica del curso clínico, la atención de la mayoría de estos pacientes involucra a los servicios de salud de las dos ciudades.

Hasta marzo de 1995 se habían presentado cuatro casos clínicos semejantes en un lapso de 17 meses: adultos jóvenes, previamente sanos

que, luego de un cuadro gripal de varios días, evolucionaban en horas a la insuficiencia respiratoria y hemodinámica, presentando edema pulmonar no cardiogénico. Tres de ellos fallecieron antes de las 24 horas de su ingreso a nuestros hospitales. El laboratorio mostraba hematocrito elevado, leucocitos con desviación a la izquierda, VSG baja, plaquetopenia e hipoxia progresiva. Se plantearon como diagnósticos diferenciales las formas graves de infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia*, virus *Influenza*, *Parainfluenza*, *Adenovirus*, *Legionella*, sepsis bacteriana y, en el caso del refugio, también histoplasmosis aguda. Los cultivos bacterianos fueron negativos, las serologías para los patógenos respiratorios realizadas no mostraron títulos significativos y tampoco hubo seroconversión en el par de muestras de suero del único sobreviviente.

Los casos eran esporádicos por lo que no parecían formar parte de un brote. No encontramos conexiones entre los pacientes, excepto su procedencia común. La clínica orientaba hacia una causa infecciosa. Si bien los resultados de los estudios microbiológicos y serológicos eran negativos, no eran suficientes para descartar completamente formas clínicas graves de patologías conocidas, e incluso, de diferentes enfermedades no relacionadas entre sí. Sin embargo, estos pocos casos aislados, tan graves, de inusuales características clínicas, en adultos previamente sanos, habitantes de una comunidad pequeña, generaban inquietud. ¿Había "algo" que no encontrábamos y podía explicar lo observado? ¿Estarían relacionados entre sí todos ellos? Decidimos solicitar la colaboración de los centros de referencia -Instituto Nacional de Microbiología Carlos G. Malbrán e Instituto Nacional de Epidemiología Juan Jara- y programamos un estudio exhaustivo ante la presentación eventual de un nuevo caso similar. Treinta días después de la muerte del último paciente ingresaría su hija de 15 años, falleciendo al tercer día con una evolución comparable a la de su padre. Con este caso, y ante la sospecha diagnóstica de SPH, establecimos contacto con el Instituto Nacional de En-

fermedades Virales Humanas Julio Maiztegui, donde se confirmó esta etiología, iniciándose así la investigación conjunta^{1,2}.

Las muestras tisulares enviadas al Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán permitieron la caracterización genética viral en su División de Biología Molecular, demostrando la existencia de un virus novel³.

El rápido progreso hacia la confirmación de nuestra hipótesis se debió a que encontramos a los Centros de Referencia preparados para la emergencia. Se dispuso de la capacidad inmediata para realizar el diagnóstico, la identificación genética del Hantavirus y la investigación sobre su reservorio.

A partir de ese momento nos incorporamos a trabajar en un contexto nuevo para nosotros, con la guía y el apoyo de los centros de referencia, abordando el trabajo multidisciplinario que el SPH exigía. Así, nosotros, médicos básicamente de actividad asistencial, nos encontramos compartiendo la tarea con virólogos, veterinarios, biólogos, epidemiólogos, patólogos, funcionarios y políticos en los múltiples aspectos que debíamos abordar con esta nueva enfermedad.

En la identificación de esta enfermedad emergente, deseamos hacer resaltar la importancia de una buena comunicación entre los médicos de los hospitales involucrados, la decisión de realizar una investigación exhaustiva con los centros de referencia para arribar al diagnóstico y la potencialidad del trabajo mancomunado entre los investigadores y el personal que aplica el conocimiento.

María Ester Lázaro¹, Amanda Resa²

Hospital Zonal Dr. Ramón Carrillo, San Carlos de Bariloche, Río Negro;

² Hospital de Area El Bolsón, Río Negro

1. Lázaro ME, Resa AM, Levis SC, Riva Posse C, Samengo L, Mereb JC, et al. Distress Respiratorio del Adulto en El Bolsón, Río Negro. Congreso Latinoamericano de Zoonosis, Buenos Aires, agosto 1995.
2. Levis SC, Brigiller AM, Cacase M, Peters CJ, Ksiazek TG, Cortés J, et al. Emergence of Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina. 44th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Higiene, San Antonio, Texas 1995.
3. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, France Fernández MT. Genetic Identification of a new Hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.

Supervivencia en pacientes con miastenia gravis después de la timectomía

Probablemente si nos detuviésemos en el título del trabajo "Supervivencia en pacientes por miastenia gravis después de la timectomía" publicado en *Medicina*¹, no nos merecería mayor comentario ya que lo manifestado por los autores al respecto es lo corroborado por distintos grupos entre los que nos incluimos (baja significativa en la morbimortalidad a partir de la década del 80 y peor evolución de los pacientes con timoma). Sin embargo, es cuestionable el resultado tan alentador que este trabajo parece transmitir sobre los beneficios de la timectomía en la evolución de la enfermedad.

Una primera objeción es que, en los pacientes sin timoma, no se comparó la evolución con un grupo control que no fue sometido a timectomía.

El término remisión clínica completa debería aplicarse sólo a los pacientes que luego de la timectomía no presentan síntomas durante un lapso no menor a los seis meses y sin medicación alguna².

En esta publicación no se aclara la medicación previa, ni tampoco si hubo reducción de dosis luego de la intervención quirúrgica. La mejor evolución en el grupo posterior a 1980 podría deberse a la introducción del uso de inmunosupresores.

Sería de utilidad mencionar la causa de muerte o si existió enfermedad concomitante con el fin de discernir si los pacientes que evolucionaron mal se debió sólo a un mal control de la miastenia gravis generalizada o a otros factores asociados.

Es sabido que la timectomía es efectiva en el tratamiento de la miastenia gravis; sin embargo, en este trabajo se incluyen en el grupo que tuvo mejor evolución (luego de 1980) un 22,8% de pacientes libres de síntomas en el momento de la cirugía, por lo que la mejor evolución posterior podría deberse a otros factores no vinculables a la timectomía².

Debido a que es conocida la aparición de síntomas cuando la resección tímica es incompleta o no se extrae tejido tímico ectópico^{3,5}, debería mencionarse la técnica quirúrgica que se empleó en estos pacientes.

En el Hospital María Ferrer, de un total de 1150 pacientes con miastenia gravis se realizaron 390 timectomías en los últimos 20 años entre los cuales se incluyeron 62 timomas (20%) y

22 timentomías. La remisión clínica completa se objetivó en el 20% de los casos, resultado levemente inferior a otras series publicadas debido probablemente a la mayor severidad en este grupo de enfermos (grupo IIb, III y IV de la clasificación de Osserman)⁶. En los pacientes sin timoma se observaron 80% de hiperplasia tímica.

Consideramos que se debe ser muy riguroso en el análisis de los resultados en una enfermedad tan compleja e impredecible como es la miastenia gravis y que la timentomía debería ser una alternativa más en el tratamiento de esta enfermedad.

Juan Schottlender, Guillermo Menga, Luisa Rey, Moisés Rosenberg

Hospital María Ferrer
Finochietto 849, 1272 Buenos Aires

1. Rabinstein A, Caeiro E, Navarro R, Babini D, Caeiro P, Combes A, et al. Supervivencia en pacientes con miastenia gravis después de la timentomía. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 131-8.
2. Jaretzki III A. Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S52-S63.
3. Rosenberg M, Roncoroni AJ. Transcervical thymectomy and thymus remnants. *Br Med J* 1981; 282: 1583-4.
4. Rosenberg M, Jauregui WQ, de Vega ME, Herrera MR, Roncoroni AJ. Recurrence of thymic hyperplasia after trans-sternal thymectomy in myasthenia gravis. *Am J Med* 1983; 74: 78-82.
5. Rosenberg M, Jauregui WO, Herrera MR, Roncoroni AJ, Rojas OR, Olmedo GSM. Recurrence of thymic hyperplasia after trans-sternal thymectomy in myasthenia gravis. *Chest* 1986; 89: 888-9.
6. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty year experience in over 1200 patients. 1971; 38: 497.

- -

Agradecemos la carta de Schottlender y col y la lectura crítica de nuestro trabajo que han hecho. A continuación, nuestros comentarios:

1. Conocíamos el trabajo publicado en *Medicina*¹ por el grupo del Hospital María Ferrer pero no la extensa experiencia que comunican en la carta con sus 390 timentomías cuyos resultados no pudimos citar o comparar con los nuestros porque hasta donde sabíamos, no estaba publicada. Nos alegramos de coincidir con ellos en que

las mejores chances de los pacientes con miastenia se dan en quienes, sin timoma, fueron timentomizados después de 1980.

2. No comparamos la evolución del grupo sin timoma con otro control sin timentomía como nos piden los autores de la carta porque el trabajo es retrospectivo para mostrar nuestra experiencia con una enfermedad de compleja historia natural donde la timentomía aparece más como una ayuda que como una panacea terapéutica. Reconocemos las limitaciones de este estudio que por su carácter "narrativo" no sirve para "buscar evidencia" sobre el real aporte de la timentomía en el manejo de la miastenia grave. Por otra parte hasta la excelente revisión de Jaretzki² de abril de 1997, tal estudio ideal -prospectivo y randomizado- todavía no ha sido realizado, lo que hace que el autor sugiera construir una base de datos multicéntrica de pacientes con miastenia para estandarizar su seguimiento en los tres aspectos esenciales: mediciones, clasificación y métodos de análisis.

3. La definición de remisión que en la carta se considera la única válida, fue lamentablemente publicada un año después² que nuestro manuscrito fuera presentado a *Medicina*. Nosotros optamos por una versión modificada de la clasificación de Oosterhuis³ que se adaptaba mejor al ya mencionado carácter "narrativo" y retrospectivo de nuestro estudio.

4. La medicación previa a la timentomía que como se dice en *Métodos* fue aquella que consiguiera el mejor estado funcional posible previo a la cirugía; antes de 1980 consistía en inhibidores de la acetil colinesterasa y después de 1980, esteroides y otros inmunosupresores.

5. En nuestra serie, todos los pacientes se agravaron o murieron por miastenia gravis o sus complicaciones. Una de las pacientes con timoma, estando en remisión completa, murió en otro Hospital durante el intento de corregir una estenosis traqueal.

6. La técnica quirúrgica utilizada, cuya mención en efecto debimos incluir, fueron esternotomía clásica en 42 pacientes hasta 1980, cervicotomía hasta 1982 -cuando por el trabajo de Rosenberg y col⁴ que recomendaba reconsiderar seriamente y quizá abandonar la timentomía transcervical por sus malos resultados- resolvimos dejarla de lado y desde 1983 hasta aho-

ra se hicieron 48 por una técnica combinada de disección del cuello y esternotomía parcial. Al informar de los resultados del Hospital María Ferrer los autores de la carta tampoco mencionan la técnica utilizada. Es probable que las diferencias de los resultados entre esta y nuestra serie puedan deberse además de a los distintos criterios de remisión, a una mayor frecuencia de timectomías cervicales en ese grupo, ya que está demostrado que mientras más extensa sea la resección, los resultados –en cuanto frecuencia de remisión– son mejores.

Tomás Caeiro

Hospital Privado, Córdoba

1. Roncoroni AJ, Herrera MR, Rosenberg M. Timectomía en la miastenia grave. *Medicina (Buenos Aires)* 1978; 38: 9-19.
2. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia. *Neurology* 1997; 48 (Suppl): 52-63.
3. Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1121-7.
4. Rosenberg M, Roncoroni AJ. Transcervical thymectomy and thymus remnants. *Br Med J* 1981; 282: 1583.

Linfoma primario del sistema nervioso central

En el trabajo de ese título aparecido en *Medicina*, sus autores hacen referencia a la infrecuencia de esa localización hasta la última década en que "aumentó en forma significativa, vinculada a los síndromes inmunodeficiarios, especialmente en la población joven".

Al respecto, deseamos mencionar que, tal lo relatado por los autores, esa patología fue objeto de atención desde la década del 70 por el motivo mencionado, pero por otra parte existen datos que muestran un ascenso importante del linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central en sujetos inmunocompetentes² cuyas causas no han sido explicadas, pero hacen estimar a algunos autores³ que, si la enfermedad continúa incrementándose a las tasas recientes, se constituirá

en la neoplasia más común del sistema nervioso central en adultos para el año 2.000.

La localización extraganglionar del linfoma no Hodgkin alcanza, según distintos autores, a un 10-15% del número total de casos. En nuestra zona, por razones que desconocemos, no ha ocurrido así, presentándose la localización extraganglionar en cerca de un 40% de los casos y en diversos órganos: gastrointestinal, mama, tiroides, retroorbitarios, cuello de útero, pulmón, bazo, anillo de Waldeyer (al que algunos autores no incluyen como extra ganglionar), testículo.

Este hecho motivó una presentación en el XX Congreso Argentino de Medicina Interna realizado en Buenos Aires entre el 16 y 20 de Septiembre de 1985 y en esa casuística no habíamos detectado ninguna localización primaria en el sistema nervioso central⁴. Sin embargo, el hecho de que en los últimos 3 años observáramos esa localización primaria del linfoma no Hodgkin en tres pacientes inmunocompetentes de 47, 55 y 64 años de edad, abonaría lo arriba mencionado en el sentido de un aumento en la incidencia de esa presentación no asociada al compromiso inmunológico, tal lo observado en los trabajos arriba mencionados.

De ser exactas las observaciones realizadas, las mismas explicarían la aparición de estos linfomas en nuestra región.

Pablo A. Raña, Roberto J. Raña,
Ana Salvarezza

Ministro González 422, 8300 Neuquén

1. Grinberg A, Muchnik S, Cura L, Casas Parera I. Linfoma primario del sistema nervioso central. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 712-5.
2. Eby NL, Grufferman S, Frannelly CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidencia of primary brain lymphoma in the U.S. *Cancer* 1988; 62: 2462-5.
3. Fine HA, Mayer RJ. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 1093-104.
4. Kremer A, Raña R, Salvarezza A. Linfoma No Hodgkin extranodal. XX Congreso Argentino de Medicina Interna, Buenos Aires, Septiembre, 1985.