



Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes

Con participación de la Comisión de IACS y SP
(Infecciones asociadas al cuidado de la salud y
Seguridad del paciente)

Hantavirus

Actualización epidemiológica y terapéutica

13 de enero de 2019

Introducción

Desde 1995, un brote familiar de Síndrome Pulmonar por Hantavirus en el sur de Argentina, llevó al descubrimiento del virus Andes (López et al. 1996) en El Bolsón y en Bariloche (Río Negro) en 1996, se documentó por primera vez la transmisión interhumana (Padula et al. 1998).

Actualmente, la localidad de Epuyén ubicada en el departamento Cushamen, al noroeste de la provincia de Chubut, en la Patagonia andina con una población de aproximadamente 4.000 habitantes se encuentra con un nuevo brote por hantavirus con mayoría de casos con sospecha de transmisión interhumana.

Dada la gravedad del cuadro y lo infrecuente de brotes sostenidos por transmisión interhumana con su potencial propagación a otras ciudades, vemos necesaria una actualización del tema.

Generalidades

El género Hantavirus es de distribución mundial y pertenece a la familia Bunyaviridae que a diferencia de los otros grupos de esta familia no tiene vector artrópodo conocido. Son virus ARN donde los roedores constituyen el reservorio natural, con cierta especificidad entre especie de hospedero y virus. Esta zoonosis se presenta como: 1- Nefritis Epidémica, 2- Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) en Europa y Asia, cuya mortalidad llega a 10% y 3- Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), la más grave de todas, mortalidad promedio de 30%, en las Américas (Hjelle 2010).

En Argentina las zonas de riesgo de SCPH son: 1) Noroeste del país que coincide con la ecorregión de Yungas y en menor medida el Chaco Seco, 2) Noreste que abarca la selva misionera, 3) La región pampeana y el Delta del Paraná y 4) El bosque valdiviano en la precordillera patagónica (ver figura 1) .

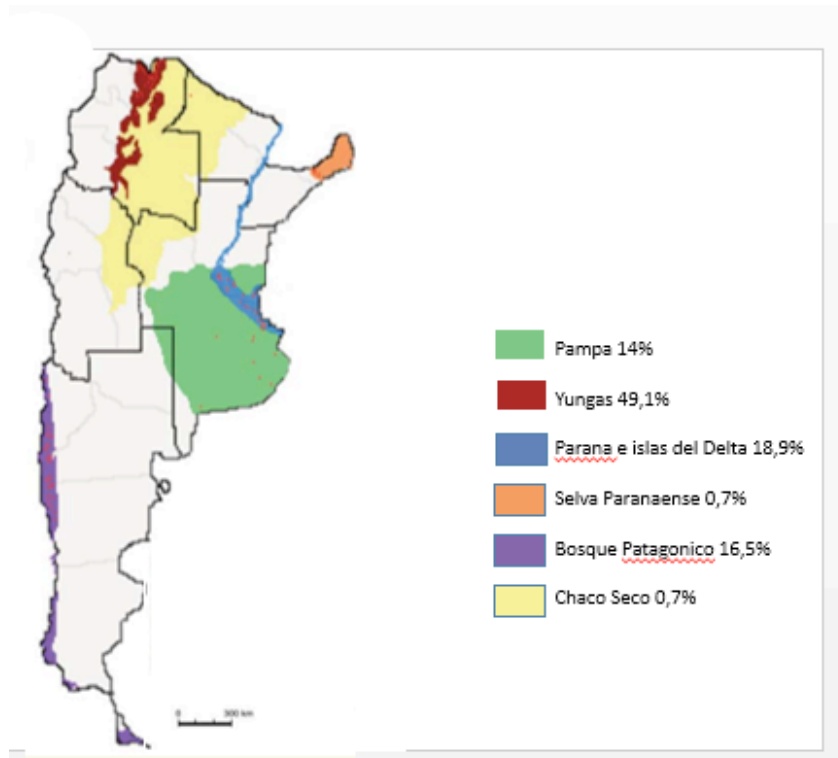


Figura 1. Distribución de casos de SCPH en Argentina en el período 1995-2008. Se presenta en 6 ecorregiones que se encuentran representadas en colores, porcentajes de casos totales en cada ecorregión. (Adaptado de Martínez et al. 2010)

La enfermedad es considerada una **zoonosis**. La **transmisión** es a través de:

1- orina fresca de roedor, excremento, saliva y/o materiales de anidación que producen pequeñas gotas contenedoras de virus que entran en contacto con el aire: este proceso se conoce como transmisión aérea y es la principal forma de contagio. El contacto con el polvo contaminado puede producirse al efectuar la limpieza de viviendas, cobertizos o lugares cerrados que han estado abandonados o descuidados durante un tiempo. En el caso de la región andina, los practicantes del camping y senderismo son los más expuestos a contraer la enfermedad debido a la práctica de colocar sus bolsas de dormir directamente sobre el suelo o en refugios polvorientos.

2- **Transmisión interhumana:** solo se ha visto con algunos genotipos (Sur y Bs. As) del virus Andes. Entre los años 1995-2008 solo el 2,5% de los casos fueron probablemente por este tipo de transmisión (Martínez 2010). Se sospecha que la transmisión es en la fase prodrómica o un periodo corto luego de comenzar con los síntomas y a través de secreciones respiratorias

(Martínez 2005). También se ha encontrado el virus en sangre, orina y semen. En un estudio en Chile (Ferrés 2007) el 3,4% de los convivientes de pacientes con Hantavirus desarrollaron la enfermedad, siendo el probable factor de riesgo más determinante el de pareja sexual. Hay evidencia de transmisión intrahospitalaria (Wells 1997), principalmente a personal de salud, pero también horizontal.

3- Otras:

- Mordedura de roedores.
- Contacto directo con excrementos, orina y/o saliva de roedores y luego tocarse la nariz, la boca o los ojos.
- Comer alimentos contaminados por excrementos, orina y/o saliva de roedores.

Síntomas:

Periodo de incubación: 9-12 días (habitual de 4- 42 días). En los casos de transmisión interhumana es de 20 días aproximadamente (Young 2000) .

La enfermedad presenta una **etapa prodrómica** que dura entre 3-5 días y se caracteriza por fiebre de inicio súbito, escalofríos y mialgias a lo que se suma cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Esta etapa se acompaña de plaquetopenia y constituye la alteración de laboratorio más precoz y orientadora. La fiebre puede ser más alta en las personas jóvenes que en las mayores. Se plantean diferentes diagnósticos diferenciales: gripe, apendicitis, colecistitis, enfermedad pelviana inflamatoria(EPI), etc.

Por un lapso breve la persona infectada se siente mejor, pero dentro de las 48 horas aparece disnea debido a la infiltración de líquido en los pulmones.

La **fase cardiopulmonar** clínicamente constituye un síndrome de distress respiratorio del adulto. Se caracteriza por la rápida progresión a la insuficiencia cardiaca, los pacientes presentan hipertermia, taquicardia, taquipnea e hipotensión. La hipoxia progresiva es secundaria a las alteraciones de la permeabilidad capilar, que a su vez lleva a hipovolemia, disfunción miocárdica y shock. Hay hemorragias internas y finalmente falla respiratoria.

Radiografía de tórax: infiltrado intersticial o intersticio-alveolares difusos bilaterales (Imagen 1).

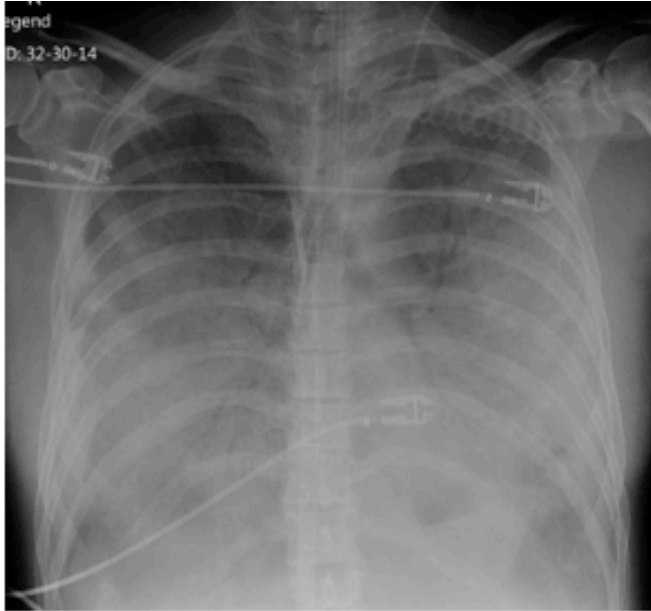


Imagen 1 (Kuenzli 2018)

Hallazgos en análisis clínicos:

- Hemograma: 10-45 % de inmunoblastos, leucocitosis con desviación a la izquierda y plaquetopenia.
- aumento leve-moderado de las transaminasas,
- Fosfatasa alcalina normal o levemente aumentada,
- bilirrubina normal,
- aumento de LDH,
- hipocolesterolemia,
- hipoalbuminemia,
- prolongación de los tiempos de coagulación

Marco epidemiológico - histórico

La enfermedad es endémica, con una presentación de tipo estacional en primavera-verano, concentrándose alrededor de 70% de los casos entre noviembre y marzo de cada año.

Desde 1988, en la provincia de Chubut, a la semana epidemiológica 51 del año 2018 se han confirmado 90 casos de hantavirus afectando principalmente a hombres jóvenes. La media de edad de los casos es de 32 años (rango de 3 a 68 años). Los menores de 15 años representan el 9% del total de casos.

La letalidad presenta una tendencia al descenso desde un 60 % en 1988 a un 33% en el año 2018.

Más del 70% de las personas con SCPH residen en sectores rurales y también el 70% aproximadamente realizan actividades en el sector agrícola- forestal.

Situación epidemiológica actual

En las últimas semanas (diciembre 2018 - enero 2019) se está desarrollando un brote de hantavirus inusual, cuyo único antecedente es el de El Bolsón 1996 (Wells 1997), debido a la sospecha de la transmisión interhumana como principal modo de contagio.

El 14 de noviembre de 2018 se identifica un caso hantavirus con nexo epidemiológico de exposición ambiental. El 3 de noviembre dicho paciente asistió a un evento social, 5 asistentes del mismo presentan hantavirus con inicio de síntomas en las semana 47 y 48 epidemiológica (18/11 al 01/12). Actualmente se informan 25 casos totales (23 confirmados, 2 sospechosos) al día 10 de enero 2019 (9 fallecidos), todos contactos de otros casos. (Figura 2).

En el día de la fecha se confirmó el fallecimiento de la persona de nacionalidad chilena que había entrado en contacto con un caso confirmado de hantavirus de Epuyén, lo que eleva a 10 el número de fallecidos en relación a este brote.

Curva Epidémica

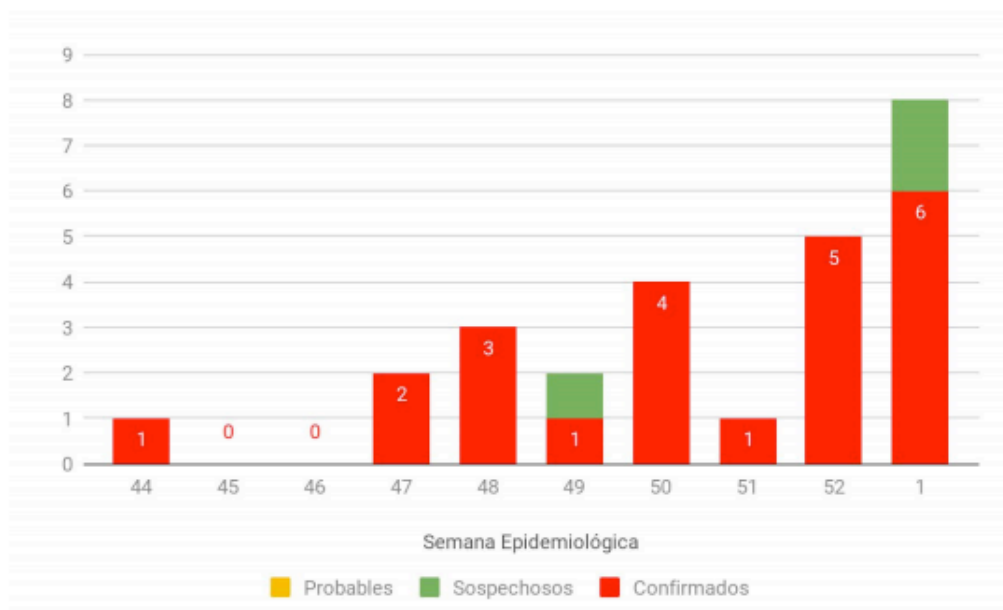


Figura 2. Sala de Situación. Ministerio de Salud. Provincia de Chubut. Consultado el 10/01/2019.

Transmisión interhumana. Contactos de Alto Riesgo de transmisión interhumana.

Se define contacto de alto riesgo a persona de cualquier edad y sexo que se presente con síndrome febril con 48 - 72 hs de evolución y por lo menos uno de los siguientes síntomas:

mialgias, síntomas gastrointestinales, cefalea; asociado a nexos epidemiológicos (tareas laborales de riesgo/recreativas realizadas en las últimas 4 semanas; considerando un período de incubación de hasta 4 semanas, o haber tenido contacto estrecho con un caso confirmado de hantavirus de al menos 30', 48 hs antes de que el paciente diagnosticado con hantavirus haya comenzado con los síntomas o los mismos ya estén instalados).

Si hubiera tenido contacto directo o a través de algún elemento con secreciones respiratorias o saliva, no importa el tiempo de exposición. También se incluye a personas que tengan o hayan tenido relaciones sexuales sin protección con paciente con diagnóstico confirmado y accidente laboral con materiales biológicos procedentes de paciente con hantavirus.

Estos contactos deberían tener un seguimiento clínico por 2 meses y podrían ser candidatos a alguna terapéutica precoz. Su identificación proporciona mejores medidas de prevención.

Diagnóstico:

1-Caso Sospechoso de Hantavirus (Actualización con transmisión interhumana)

Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sin foco más alguno de los siguientes síntomas:				
Mialgias	Dolor Abdominal	Astenia	Cefalea	Disnea
Puede presentar, o no:				
Trombocitopenia	Recuento de blancos con desviación izquierda	inmunoblastos	hemoconcentración	radiografía de tórax con infiltrado intersticial

Evaluar Riesgo Epidemiológico
Alto Riesgo:
- Contacto con roedores silvestres o deposiciones
- Vivir o haber visitado áreas silvestres o rurales con antecedentes de transmisión de hantavirus
- Contacto cercano de al menos 30', 48 hs antes de que un paciente diagnosticado con hantavirus haya comenzado con los síntomas o los mismos ya estén instalados.

- Contacto con secreciones respiratorias o saliva de forma directa o a través de algún elemento sin importar el tiempo de exposición
- Accidente laboral con materiales biológicos de pacientes con hantavirus.
- Relaciones sexuales con pacientes con diagnóstico de hantavirus.
- Viaje reciente a zona de brote

2- Caso confirmado:

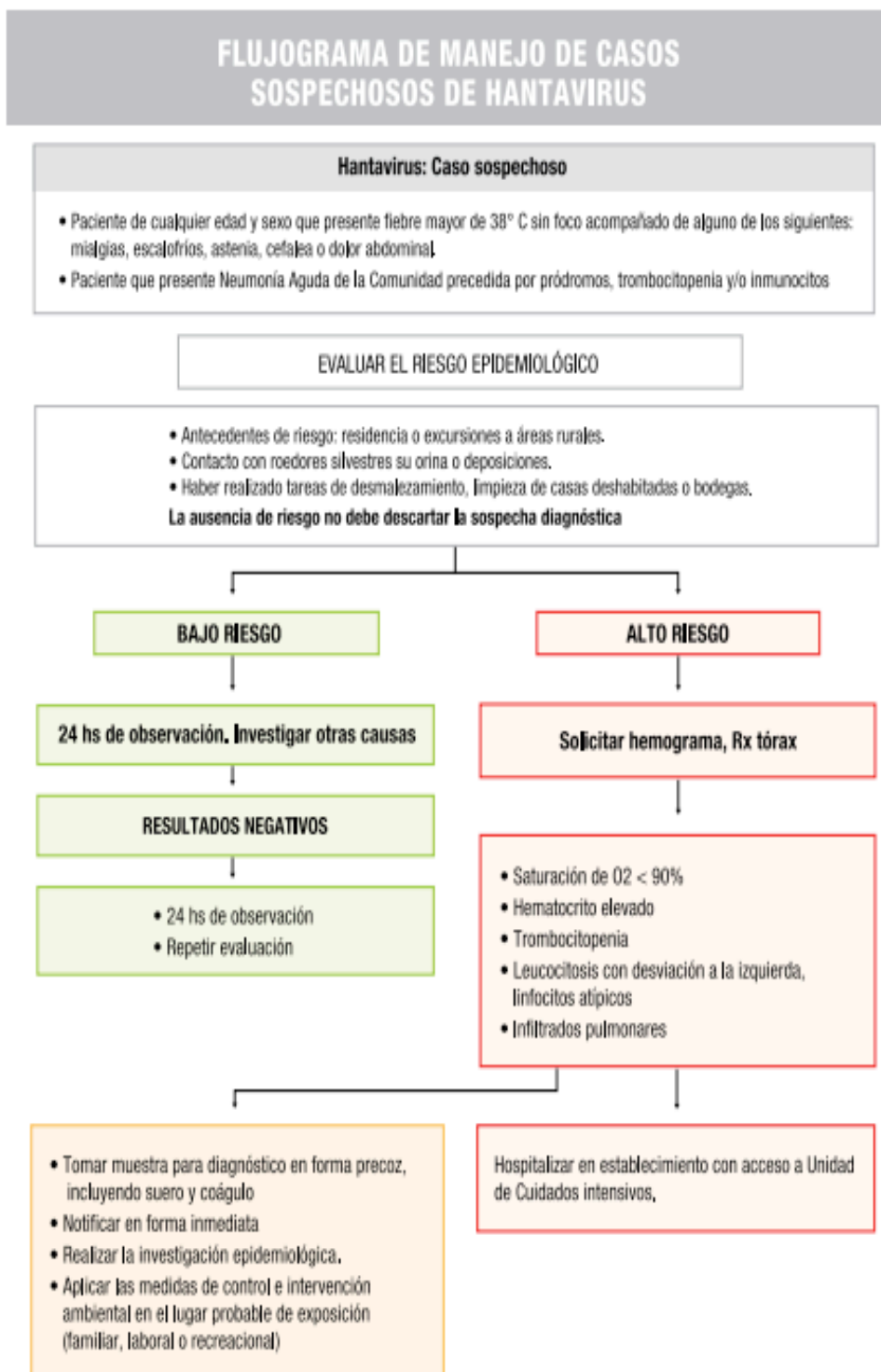
Caso sospechoso y confirmación por laboratorio por alguno de los siguientes criterios:

a) Detección de **anticuerpos específicos IgM** o seroconversión de IgG por técnica de ELISA. La IgM específica indica infección reciente; aparece entre el 1º y el **3º día después del inicio de los síntomas** y se puede detectar durante los 30 días posteriores, pero se ha registrado persistencia por varios meses.

Los anticuerpos IgG aparecen días o semanas luego de las IgM, y permanecen por períodos prolongados. La ausencia de anticuerpos de clase IgG podría ser indicadora de evolución desfavorable.

b) **Detección del genoma viral por RT- PCR en suero/coágulo y/u órganos.** Si se obtiene amplificación del genoma viral, el producto puede secuenciarse e identificar el virus por análisis filogenético. Es posible obtener un resultado positivo hasta los 7-10 días de comienzo de los síntomas.

Figura 3. Flujoograma de manejo de caso sospechoso. Guía para el equipo de Salud - Msal 2016.



Medidas de prevención basadas en la potencial transmisión interhumana

Las medidas de prevención deben ser definidas de acuerdo al modo de transmisión. Para la vía habitual de transmisión relacionada a roedores, recomendamos remitirse a la Guía Nacional de Hantavirus.

En el contexto actual, las recomendaciones son:

Medidas generales de prevención para la población general:

El hantavirus es muy sensible, por lo cual:

- no resiste la luz solar,
- las corrientes de aire,
- los detergentes,
- desinfectantes como el cloro y el alcohol.

Al ingresar a un lugar cerrado por tiempo prolongado, se debe:

- Abrir ventanas y puerta (desde afuera) y ventilar por una hora.
- Colocarse máscara N95, N99 o N100, además de indumentaria adecuada.
- Rociar el piso con lavandina diluida en agua al 10%.
- Realizar las tareas de limpieza que el lugar requiera.
- Lavarse las manos al finalizar las tareas. La indumentaria debe ser de uso exclusivo para esta actividad.

Medidas a tomar en área endémica o en situación de brote:

- Mantener la vivienda limpia para evitar la presencia de roedores, eliminando los elementos en desuso que puedan servir para la nidación de los mismos.
- Evitar que los roedores entren o hagan nidos dentro de las casas sellando todas las rendijas de más de 0,5 centímetros de abertura, tanto en el interior como en el exterior, con materiales como mallas de acero, cemento u otro material resistente a la acción de los roedores, sobre todo en aquellos lugares donde se almacenan alimentos.
- Colocar las huertas y leñas lejos del hogar, en lo posible a 30 metros del mismo.
- No usar alojamientos cerrados que puedan haber sido infestados por roedores, sin antes ventilarlos.
- Acampar lejos de malezas y basurales.
- No dormir directamente sobre el suelo; si es posible, usar un catre de por lo menos 30 cm de altura sobre el suelo y de usar carpas que en lo posible deben tener piso.

- Construir las bodegas o galpones de manera que eviten el ingreso de roedores y se ventilen permanentemente.
- Reducir las probabilidades de exponerse a materiales potencialmente infecciosos como roedores y sus madrigueras.
- Tener especial cuidado en la puesta en marcha de ventiladores y de aparatos de aire acondicionado cuyos filtros o conductos puedan haber tenido contacto con polvo contaminado, roedores o excretas de los mismos.

Para los pacientes:

- Si se encuentra cursando un cuadro febril y sospecha que tuvo alguna exposición ambiental relacionada a roedores o estuvo en contacto cercano con un caso confirmado de hantavirus consulte a su médico.
- Guardar reposo indicado. No asistir a lugares públicos.
- Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Evitar el contacto estrecho con sus convivientes
- Ventilar los ambientes de su domicilio
- Realizar la limpieza de su vivienda con solución de lavandina (un pocillo en un balde de agua).
- Utilizar preservativos en las relaciones sexuales.

Para los convivientes o contactos estrechos de un caso confirmado:

- Utilización de **barbijo N95** en los ambientes compartidos con otros convivientes.
- Distanciamiento entre convivientes dentro de la vivienda.
- Restringir las visitas al domicilio.
- Restringir las salidas del domicilio a razones estrictamente necesarias, siempre con la utilización de barbijo.
- Lavado frecuente de manos.
- Limpieza de la vivienda con agua con lavandina.
- Ventilación de la vivienda.

Para el personal de Salud:

La Secretaria de Salud de Nación ha recomendado implementar aislamiento respiratorio a todos los pacientes con sospecha de Hantavirus (en territorios en donde circula virus Andes).

Se recomienda precauciones estándares y aislamiento respiratorio que implica en este caso:

- Cumplimiento estricto de las precauciones estándar. Ante el posible contacto con secreciones o fluidos corporales, además del respirador utilizar camisolín, antiparras y guantes.
- Cumplimiento de los 5 momentos del lavado de manos
- Ante un procedimiento que implique un contacto estrecho con el paciente, utilizar camisolín.
- Internación en habitación individual con presión negativa y en caso de no contar con las mismas en la institución, se debe instalar purificadores de aire con filtros de alta eficacia (HEPA).
- Restricción de visitas.
- Ingresar a la habitación con barbijo N95. En especial, en el caso de maniobras de alto riesgo de aerosolización como intubación, traqueostomía, realización de BAL o manipulación de muestras biológicas, colocarse un barbijo alta eficiencia, camisolín y antiparras.
- Selección de **barbijo** según actividad (ANLIS/MALBRAN):

Personal	Actividad /Estado	Tipo de Protección Respiratoria
Personal sanitario atención al paciente	Prácticas invasivas en vías aéreas	Respirador de paneles N100 ¹ o FFP3 ² (Con o sin Válvula ³ de exhalación)
	Prácticas invasivas	Respirador de paneles N95 o FFP2 (Con o sin Válvula de exhalación)
	Prácticas no invasivas	Respirador de paneles N95 o FFP2 (Con o sin Válvula de exhalación)
Personal sanitario de traslado de paciente	Traslado con posible contacto con sospechoso o enfermo	Respirador de paneles N95 o FFP2 (Con o sin Válvula de exhalación)
Paciente	Aislado (cama única)	Sin protección
	Aislado con otros pacientes	N95 o FFP2 (Sin Válvula de exhalación)
	Sospechoso	N95 o FFP2 (Sin Válvula de exhalación)

Se discontinuará el aislamiento en el paciente con sospecha que tenga resultado negativo para Hantavirus luego de 72hs de instalados los síntomas. En el caso de paciente con diagnóstico confirmado de Hantavirus se determinará la duración del aislamiento analizando el caso

¹ Clasificación según NIOSH.

² Factor de protección facial según Comunidad Europea.

² Factor de protección facial según Comunidad Europea.

³ Válvula de exhalación que ofrece confort mejorado para ambientes húmedos y calurosos y/o

³ Válvula de exhalación que ofrece confort mejorado para ambientes húmedos y calurosos y/o con ritmos de trabajo exigentes.

individualmente en conjunto con las autoridades sanitarias. Se implementará el aislamiento respiratorio selectivo de los contactos estrechos.

Para la limpieza de la unidad del paciente se recomienda:

- Realizar limpieza con agua y detergente, y luego desinfectar con solución clorada de hipoclorito de sodio 1:10 o desinfectantes a base de peróxido de hidrógeno o amonio cuaternario de quinta generación. Se recomienda utilizar paños descartables. Deben desinfectarse con cuidado todos los elementos de la habitación, desde las superficies menos tocadas a las más tocadas, especialmente aquellas que pudieron haber estado en contacto con fluidos corporales como secreciones respiratorias.
- El personal de limpieza debe colocarse el equipo de protección descripto: antiparras, barbijo quirúrgico común y guantes de uso doméstico para la limpieza y manipulación de ropa de cama antes de colocarla en una bolsa cerrada y residuos.
- Los residuos deberán ser eliminados en bolsa roja (Ley 154 Ciudad de Buenos Aires Publicación B.O.: 17/5/99 Buenos Aires, 18 de febrero de 1999).

Actualización Terapéutica

En la atención médica inicial del paciente sospechoso se recomienda utilizar las medidas básicas de bioseguridad de contacto-respiratorio, utilizando los medios disponibles en cada institución sanitaria.

El tratamiento de los pacientes con SCPH es de soporte y debe realizarse en establecimientos hospitalarios con acceso a Unidades de Cuidados Intensivos, por lo que si fuese necesario el paciente debe trasladarse a un Centro de mayor complejidad.

Tratamiento inicial

- Intervención temprana en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Monitoreo cuidadoso de la oxigenación, del balance de líquidos y de la tensión arterial.
- Evitar episodios de hipoxia con el uso de oxigenoterapia en el 100% de los casos para obtener una saturación arterial de al menos 90%.
- Apoyo ventilatorio con ventilación asistida temprana.
- Vigilancia y corrección del estado hemodinámico con reposición hídrica controlada.
- Uso de agentes inotrópicos en forma temprana.
- Control de la temperatura y mialgias con paracetamol (no usar aspirina).
- Valorar el tratamiento antibiótico empírico para neumonía aguda de la comunidad, el cual puede suspenderse, si corresponde, ante un resultado confirmatorio para hantavirus.

A continuación se desarrollan y actualizan las medidas terapéuticas que demostraron eficacia, con distintos niveles de evidencia sobre hantavirus.

1- Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO)

Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) es una alternativa para aquellos pacientes que cursan insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y/o insuficiencia cardiopulmonar grave, refractarias y potencialmente reversibles que, a pesar de las estrategias avanzadas de ventilación mecánica (tal como decúbito prono) y de optimizar la hemodinamia, son incapaces de superar la hipoxemia, hipercapnia y la depresión miocárdica.

Esta estrategia terapéutica mantiene las variables respiratorias y hemodinámicas dentro de límites normales, mientras los órganos afectados, se mantienen en reposo relativo hasta lograr su recuperación. La ECMO provee una entrega de oxígeno adecuada, minimiza el daño que producen las presiones empleadas en la ventilación mecánica invasiva, brinda una elevada fracción inspirada de oxígeno y altas dosis de fármacos vasoactivos. Es un procedimiento altamente invasivo; requiere la canulación de venas y arterias importantes. Las complicaciones del circuito y las del paciente pueden poner en riesgo la vida.

El uso de esta técnica ha sido cuestionado debido a un estudio (Zapol 1979) que mostró malos resultados (10% de sobrevida), además de ser una técnica costosa y difícil de implementar.

Recientemente se han publicado dos estudios multicéntricos, uno de ellos con pacientes con IRA por influenza A (H1N1) (ANZ ECMO 2009) y otro con IRA de diferente etiología (CESAR) (Peek 2010). El primero muestra una sobrevida hospitalaria de 47% y el segundo una sobrevida a seis meses de 63%. Ambos estudios han reposicionado a esta técnica como alternativa para los pacientes que desarrollan IRA refractaria.

En los últimos 20 años, la ECMO ha llegado a la vanguardia como puente a la recuperación del SCPH refractario.

Diett y colaboradores (Diett 2008) publicaron en base a 38 pacientes el resultado de ECMO en un subgrupo de pacientes con SCPH que tuvieron una mortalidad prevista del 100%. La supervivencia global fue del 60,5% en los pacientes con SCPH grave que recibieron apoyo con ECMO.

En 2011, Wernly y colaboradores (Wernly 2011) publicaron una serie de casos retrospectivos de 51 pacientes; el objetivo del estudio fue evaluar el resultado del soporte de ECMO en pacientes con SCPH con una mortalidad prevista del 100%. Dos tercios de los 51 pacientes (66,6%) que recibieron apoyo con ECMO, sobrevivieron y se recuperaron completamente.

Tomicic y colaboradores (Vinko 2017) trataron 15 pacientes, de los cuales 5 tenían diagnóstico de SCPH, con una mortalidad global del 47%. Ellos demostraron que el soporte vital extracorpóreo es una alternativa para pacientes con IRA refractaria o con SCPH en quienes han fracasado las técnicas extraordinarias de soporte ventilatorio y hemodinámico.

Los **criterios clínicos sugeridos para iniciar ECMO en el SCPH**, aunque no hay ensayos aleatorios controlados, incluyen la presentación consistente con SCPH:

- a. shock refractario (necesidad de más de 1 μ g/kg/min de Noradrenalina).
- b. hipoxemia grave ($\text{PaFiO}_2 < 100$) pese a medidas de soporte con ventilación mecánica protectiva, relajación muscular y decúbito prono.

c. gasto cardíaco menor a 2 litros por minuto a pesar de soporte inotrópico máximo. La presencia de 1 o más de los criterios mencionados deben generar una consulta con un centro con experiencia en ECMO para definir si el paciente es candidato. (Recomendación de SATI 2018)

Las modalidades de soporte dependen en cada caso del compromiso predominante, debiendo en algunos casos indicarse el soporte con ECMO veno-venoso y en otros el soporte veno-arterial.

La ECMO se usa ampliamente como una técnica para tratar a pacientes críticamente enfermos. Puede ser colocado en una variedad de entornos y por una variedad de médicos. Los avances en la tecnología han llevado a costos reducidos, y la ECMO puede ser menos costosa que algunos dispositivos de soporte mecánico percutáneo, lo que mejora su utilidad. El uso de ECMO es probable que aumente y, por lo tanto, el conocimiento del manejo y destete de los pacientes es cada vez más importante. Las complicaciones no son infrecuentes y deben equilibrarse con los beneficios potenciales de este modo de terapia.

2- Plasma hiperinmune

Se conoce que la respuesta humoral de anticuerpos neutralizantes contra las glicoproteínas de envoltura Gn y Gc confiere protección contra la infección por Hantavirus.

En un modelo animal de hámsteres infectados con virus Andes se evidenció que la administración de plasma inmune antes del 5° día de la infección prevenía la muerte en el 94% de los casos.

Debido a que los anticuerpos neutralizantes permanecen con altos títulos en humanos durante años luego de la infección y el ARN viral no se detecta mediante técnicas de PCR luego de meses, la administración de plasma de convalecientes podría ser una opción terapéutica efectiva y segura, como lo es en la Fiebre Hemorrágica Argentina.

En un estudio conducido en Chile (Vial 2014) se observó una disminución en la tasa de letalidad de pacientes con SCPH, siendo de 14% en la rama de pacientes tratados con plasma inmune y de 32% en la rama que no recibió tratamiento ($p=0.049$), sin evidenciarse efectos adversos graves. Se requieren mayores estudios para evaluar esta estrategia terapéutica.

3- Ribavirina

Generalidades

La ribavirina (RBV) es un análogo de guanosina que produce una actividad de amplio espectro contra diferentes virus ARN y ADN. Cuatro décadas después de su descubrimiento, este fármaco sigue siendo útil para el tratamiento de una serie de infecciones virales.

La RBV fue descubierta y desarrollada por primera vez en 1970 e inicialmente fue aprobada para su uso en seres humanos para el tratamiento de infecciones pediátricas por virus sincicial respiratorio. En 1972 se informó que la RBV era activa contra diferentes virus de ADN y ARN en sistemas de cultivo y animales (Sidwell 1972). Algunos ejemplos fueron herpes simplex, virus

vaccinia, sarampión, influenza A y B, parainfluenza, rabdovirus, arenavirus, bunyavirus y virus hepatitis C.

El mecanismo de acción de la RBV continúa siendo incierto, pero se basa en su capacidad para inhibir la inosina monofosfato deshidrogenasa, enzima responsable de la síntesis de GTP de novo. Otros mecanismos descritos son la limitación en la traslación del ARNm viral y un efecto supresor de la actividad de la polimerasa viral, como así también ser un potente mutágeno de ARN viral (Crotty 2001, 2002; Jonsson , 2001; Chung , 2007, 2008, 2013).

Ribavirina y Hantavirus

La RBV es el único fármaco con efectos probados in vitro e in vivo contra la replicación de hantavirus (Sidwell et al., 1972; Graci al., 2006, Ogg et al., 2013; Krüger et al., 2011). En 2001 el mecanismo fue demostrado por Craig E. Cameron, Shane Crotty y Raúl Andino (Cameron 2001); sus experimentos con poliovirus dieron a entender que la actividad antiviral de la RBV se ejerce mediante mutagénesis letal. Luego, Severson y colaboradores investigaron el efecto del tratamiento con RBV sobre el virus Hantaan en cultivos de células Vero. Una disminución observada en el ARNm viral y la producción de proteínas se atribuyó a la mutagénesis durante la transcripción, dando lugar a ARNm inestables o no funcionales (Severson 2003).

En el año 2014, en una publicación realizada por Moreli y colaboradores describen y comparan, a modo de revisión, los estudios publicados sobre uso de RBV en SCPH y FHSR. Utilizaron diferentes motores de búsqueda bibliográfica y luego de aplicar ciertos criterios de inclusión y exclusión se basaron en 7 estudios para realizar dicho meta-análisis (Moreli 2014).

A la hora de analizar los estudios relacionados con hantavirus que causa SCHP, solo un estudio fue un ensayo clínico aleatorizado y tres fueron cohorte prospectiva. Al comparar la efectividad de la RBV para el tratamiento de SCHP en animales, se observó que este grupo presentó una reducción en la mortalidad, es decir; en el grupo de tratamiento, la supervivencia de esta población fue mayor en comparación con el grupo control (RR 0,05; IC del 95%: 0,01–0,34, I² = 0%). Sin embargo, cuando se realiza el meta-análisis incluyendo estudios en humanos, no se observó una diferencia significativa de RR entre los tratados y los no tratados (RR 0.99, IC 95% 0.60–1.61, I² = 0%). Además, en el grupo de tratados, aproximadamente el 40% de los casos resultaron en muerte; mientras que en el otro grupo, que no usó este antiviral, hubo una tasa de mortalidad similar (39%).

La efectividad de la RBV en el tratamiento de las infecciones por hantavirus es un factor importante y los estudios en animales son relevantes ya que pueden contribuir a la comprensión de la patogenia y apuntar hacia posibles tratamientos. En estudios recientes, el hámster sirio ha sido utilizado para este propósito, permitiendo estudios de patogénesis, tratamiento y búsqueda de una vacuna (Hooper 2008). Además, este meta-análisis (Moreli 2014) incluyó dos estudios que utilizaron este modelo animal, para verificar los efectos de la RBV como único tratamiento, evidenciando que en los grupos de tratamiento, la supervivencia fue del 100% en comparación con los casos no tratados; mostrando evidencia clara de los efectos beneficiosos del fármaco en este modelo animal.

La fisiopatología del SCPH continúa siendo objeto de estudio ya que todavía hay varios mecanismos moleculares implicados que están siendo investigados y, por lo tanto, los efectos de la RBV en humanos con SCPH sigue sin estar claro por las siguientes razones propuestas por la literatura:

- 1) el pequeño número de estudios existentes, que involucran poblaciones reclutadas relativamente pequeñas con solo 1/3 del total de pacientes al comparar con estudios con FHSR,
- 2) la incapacidad de seguir los efectos de la terapia antiviral debido a la gravedad de la enfermedad,
- 3) la dificultad en reclutar participantes.

Significativamente, en los casos graves de FHSR, la mortalidad generalmente ocurre una semana después del ingreso en el hospital, mientras que en el SCPH, este resultado se observa en promedio al tercer día después de la hospitalización. Por lo tanto, el fármaco generalmente tiene un tiempo más largo para que surta efecto en la FHSR.

Los estudios incluidos en el meta-análisis tuvieron más pacientes en la fase cardiopulmonar. Dada la rápida progresión de la enfermedad a la muerte en esta etapa, parece que hay un tiempo relativamente corto para evaluar los beneficios de la RBV. Así, desafortunadamente, hasta ahora no hay estudios donde se comparen los efectos de la droga aplicada inmediatamente después del inicio de los síntomas versus aplicación más tardía.

Efectos adversos

RBV se asocia con efectos secundarios potencialmente graves, como la anemia y la teratogenicidad si se usa en embarazadas.

La anemia grave aparece en alrededor del 10% de los pacientes tratados, por lo tanto se requiere un seguimiento de la hemoglobina. En casos de anemia, la reducción de las dosis de RBV es necesaria, pero esto puede comprometer la respuesta virológica sostenida. La anemia es probablemente una consecuencia de la acumulación de RBV en los eritrocitos debido al transporte unidireccional directo a través de las membranas. Hoy en día, la única prevención de la anemia inducida por RBV es la administración concomitante de eritropoyetina.

Consideraciones finales

Ante la situación epidemiológica actual que se encuentra atravesando la provincia de Chubut, con epicentro en Epuén, se considera pertinente por las características dinámicas que está mostrando este brote, la importancia de:

- Reevaluar la importancia y el impacto de la transmisión interhumana de Hantavirus.
- Adoptar y establecer recomendaciones y medidas preventivas efectivas a la población, personas afectadas y a los trabajadores del sistema de salud, que aseguren la disminución o el corte de la transmisión de esta patología; evitando de este modo llegar

a ser una emergencia de salud pública nacional e internacional, según definición propuesta por Reglamento Sanitario Internacional (OMS 2016).

- Considerar el uso de RBV en pacientes en etapa prodrómica, replicando el modelo utilizado en otras Fiebres Hemorrágicas, en el contexto de un protocolo de investigación que cuente con consentimiento informado aprobado por un Comité de Ética y cumpla con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas.
- Considerar la posibilidad de disponer de ECMO en los centros de derivación de hantaviriosis, en caso de ser requerido.
- Promover a futuro el estudio de terapia con plasma hiperinmune.

Guías de Hantavirus recomendadas y actualización epidemiológica

1. Hantavirus. Guía para el equipo de Salud. 2016, Msal - Argentina. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000065cnt-2016-guia-medica-hantavirus.pdf>.
2. Hantavirus en las Américas. Guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. 1999, OPS/OMS. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/OPS-hantavirus-americas-guia-1999.pdf>
3. Guía clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus. 2013, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/HANTA_imprimir.pdf
4. Sala de Situación. Ministerio de Salud. Provincia de Chubut. Consultado el 10/01/2019 <http://www.ministeriodesalud.chubut.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Sala-de-situaci%C3%B3n-SE-02-.pdf>

Bibliografía

1. Astorga F, Escobar LE, Poo-Muñoz D, Escobar-Dodero J, Rojas-Hucks S, Alvarado-Rybak M, et al. Distributional ecology of Andes hantavirus: a macroecological approach. International Journal of Health Geographics [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Jan 9];17(1). Available from: <https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12942-018-0142-z>
2. Cameron S. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. Med J 2001;2:1- 21 (cited 2001 Jun 8). Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic861.htm>.

3. Chaparro J, Vega J, Terry W, Vera JL, Barra B, Meyer R, et al. Assessment of person-to-person transmission of hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean hospital setting. *J Hosp Infect* 1998;40:281–5.
4. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. *Antivir Ther.* 1999;4:211–9.
5. Chung, D.H., Sun, Y., Parker, W., Arterburn, J., Bartolucci, A., Jonsson, C.B., 2007. Ribavirin reveals a lethal threshold of allowable mutation frequency for hantaan virus. *J. Virol.* 81, 11722–11729.
6. Chung DH, Kumarapperuma SC, Sun Y, Li Q, Chu YK, Arterburn JB, Parker WB, Smith J, Spik K, Ramanathan HN, Schmaljohn CS, Jonsson CB. 2008. Synthesis of 1-beta-D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole and its in vitro and in vivo efficacy against Hantavirus. *Antiviral Res.* 79:19–27.
7. Chung D-H, Västermark Å, Camp JV, McAllister R, Remold SK, Chu Y-K, Bruder C, Jonsson CB. 2013. The murine model for Hantaan virus-induced lethal disease shows two distinct paths in viral evolutionary trajectory with and without ribavirin treatment. *Journal of Virology* 87:10997–11007. doi: 10.1128/JVI.01394-13.
8. Crotty, S., Cameron, C.E., Andino, R., 2001. RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 6895–6900.
9. Crotty S, Cameron C, Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *J. Mol. Med. (Berlin)* 80, 86–95, 2002.
10. Crotty, S., Maag, D., Arnold, J.J., Zhong, W., Lau, J.Y., Hong, Z., Andino, R., Cameron, C.E., 2000. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat. Med.* 6, 1375–1379.
11. Dieltz CA, Wemly JA, Pett SB, Sterling JP, Dragan R, Milligan K, Crowley MR. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. [J Thorac Cardiovasc Surg.](#) 2008 Mar;135(3):579-84. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.020. Epub 2008 Jan 18.
12. Enría D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse CR, Weissenbacher MC. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires).* 1996;56(6):709-11.
13. Ferrés M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis* 2007;195:1563–71. Huggins JW, Kim GR, Brand OM, McKee KT Jr. Ribavirin therapy for hantaan virus infection in suckling mice. *J Infect Dis.* 1986;153:489–97.
14. Ferrés M, Vial P, Marco C, Yañez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective Evaluation of Household Contacts of Persons with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in Chile. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007 Jun;195(11):1563–71.
15. Graci, J.D., Cameron, C.E., 2006. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev. Med. Virol.* 16, 37–48.
16. Hjelle B, F. Torres-Pérez, Hantaviruses in the americas and their role as emerging pathogens, *Viruses* 2 (2010) 2559–2586, <http://dx.doi.org/10.3390/v2122559>.
17. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991;164:1119–27.

18. Johnson, K.M., 2001. Hantaviruses: history and overview. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 256, 1–14.
19. Jonsson, C.B., Schmaljohn, C.S., 2001. Replication of hantaviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 256, 15–32.
20. Kruger DH, Schonrich G, Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Hum Vaccine* 2011;7:685–93.
21. Kuenzli AB, Marschall J, Schefold JC, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to imported Andes hantavirus infection in Switzerland: a multidisciplinary challenge, two cases and a literature review. *Clin Infect Dis* 2018; Epub May 22, 2018. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy443>.
22. López, N., Padula, P., Rossi, C., Lázaro, M. E., and Franze-Fernández, M. T. (1996). Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 220, 223–226.
23. López, N., Padula, P., Rossi, C., Miguel, S., Edelstein, A., Ramírez, E., and Franze-Fernández, M. T. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996 Jun 1;220(1):223-6.
24. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology*. 1996 Jun 1;220(1):223-6.
25. Maes P, Clement J, Ranst MV. Recent approaches in hantavirus vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:67–76.
26. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA ADMINISTRACIÓN DE PLASMA INMUNE PARA INFECCIÓN POR HANTAVIRUS (VERSIÓN 2.0). 2018, Ministerio de Salud, Chile.
27. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1848–53.
28. Martinez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suárez P, Bogni L, Padula PJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina, 1995–2008. *Emerging Infectious Diseases*. 2010 Dec;16(12):1853–60.
29. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1307–13.
30. Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, da Costa VG. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. *Virusdisease* 2014; 25:385–9.
31. Ogg M, Jonsson CB, Camp JV, Hooper JW. Ribavirin protects Syrian hamsters against lethal hantavirus pulmonary syndrome – after intranasal exposure to Andes virus. *Viruses* 2013;5:2704–20.
32. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998;241: 323–30.
33. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess*. 2010;14(35):1-46.

34. Recomendación del Comité de Soporte Vital Extracorpóreo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva para la utilización de ECMO en pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiopulmonar por Hantavirus (diciembre 2018).
35. Reglamento Sanitario Internacional. Organización Mundial de la Salud, 3ra edición 2016. <https://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/es/>
36. Safronetz D, Haddock E, Feldmann F, Ebihara H, Feldmann H. In vitro and in vivo activity of ribavirin against andes virus infection. *PLoS One*. 2011;6:e23560.
37. Severson WE, Schmaljohn CS, Javadian A, Jonsson CB (2003) Ribavirin causes error catastrophe during Hantaan virus replication. *J Virol* 77: 481–488.
38. Sidwell, R.W., Huffman, J.H., Khare, G.P., Allen, L.B., Witkowski, J.T., Robins, R.K., 1972. Broad-spectrum antiviral activity of Virazole: 1-beta-d-ribofuranosyl- 1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* 177, 705–706.
39. Szabo R. Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections. *ACTA VIROL* (2017) 61: 3-12.
40. The australia and new zealand extracorporeal membrane oxygenation (ANZ ECMO) influenza investigator. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-1895.
41. Vial P, F. Valdivieso, M. Calvo, M. L. Rioseco, R. Riquelme, A. Araneda, V. Tomicic, J. Graf, A. Cuiza, C. Marco, C. Vial, B. Hjelle, C. Ye, D. Hanfelt-Goade, J. Rivera, M. Ferres, H. Figueroa, L. Paredes, M. Florenzano, T. Bidart, I. Delgado, G. J. Mertz, A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome by ANDV. *Antivir. Ther.* 10.3851/IMP2875 (2014).
42. Vinko Tomicic, Eduardo San Román, Andrea Fuentealba, Carlos Montalván, Sergio Giannasi, Gabriel Iribarren, Israel Guerrero, Juan Abarca, Javier Torres. Soporte vital extracorpóreo en adultos con insuficiencia respiratoria aguda refractaria. *Med Crit* 2017;31(4):224-229.
43. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, 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.
44. Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:1334–1340.
45. Young JC et al, The incubation period of hantavirus pulmonary síndrome, *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene; Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62(6), 2000, pp. 714–717.
46. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized, prospective study. *JAMA*. 1979;242:2193-2196.