

**SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA
COMITÉ DE INFECTOLOGÍA CRÍTICA**



**INFECCIÓN POR HANTAVIRUS
ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y DEL ABORDAJE DE LOS
PACIENTES CRÍTICOS**

ENERO 2019

AUTORES

Farina J, Balasini C, Saúl P, Gonzalez AL, De Cristófano A, Domínguez C, Pereyra C, Serra E,
Videla J, Lloria M, Blanco M, Juárez P, Chediack V, Sánchez A, Cremona A, Areso S, Aguirre L,
Cornistein W, Godoy D, Esposto S, Cunto E

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hantavirus representan una zoonosis emergente, transmitida al hombre por roedores infectados por dichos virus. Se presenta clínicamente desde un síndrome febril inespecífico a escenarios de gravedad y elevada mortalidad como el síndrome cardiopulmonar.

Los hantavirus son virus ARN que pertenecen a la familia Bunyaviridae. Esta familia incluye agentes causales de dos graves enfermedades humanas, la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal en Asia y Europa y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en América.

Los reservorios naturales de la infección son ciertos roedores silvestres, que presentan una infección crónica asintomática con viremia persistente y eliminan el virus a través de la orina, saliva y excretas.

En América se reconocen más de 20 genotipos, cada uno asociado a un reservorio específico. En Argentina circulan al menos 10 genotipos diferentes, y 8 de ellos han sido asociados al síndrome cardiopulmonar: virus Andes; Lechiguanas, HU39694, Central Plata; Orán, Laguna Negra, Bermejo y Juquitiba.

Si bien las infecciones por hantavirus tienen una baja incidencia, son de importancia para la salud pública por su mortalidad, por el riesgo de la presentación de brotes y por el hecho de que no existe un tratamiento específico, por lo que es imprescindible adoptar ciertas medidas de prevención en las áreas donde viven roedores.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las personas sin infección previa son susceptibles. Si bien se desconoce la protección y duración de la inmunidad conferida por la infección previa, no se han identificado reinfecciones.

Afectan con mayor frecuencia al sexo masculino, y a personas jóvenes. Además, dado que tiene un reservorio silvestre propio de las áreas rurales, la población que habita en estas zonas es la más afectada. Sin embargo, en ciertas zonas como el corredor Bs As - La Plata el carácter rural no es el habitual, habiéndose observado hábitos periurbanos y domiciliarios en poblaciones de roedores.

La transmisión es a través de:

- 1- **Orina, excremento o saliva de roedor** 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.
- 2- **Transmisión interhumana:** se ha observado con el virus Andes. Descripta en forma detallada en los trabajos de Padula 1998 y Wells 1997. Es infrecuente y requiere un contacto estrecho y prolongado (2,5% de las infecciones en Argentina entre 1995-2008). La vía de transmisión sería aérea, por sangre y sexual.

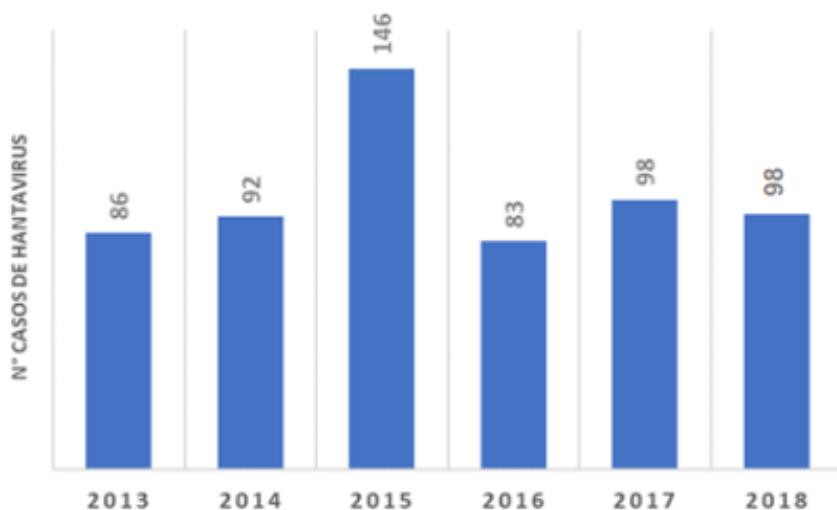
- 3- **Otras:** mordedura de roedores, contacto directo con excrementos, orina y/o saliva de roedores y luego tocarse la nariz, la boca o los ojos, comer alimentos contaminados por excrementos, orina y/o saliva de roedores.

Situación Epidemiológica en Argentina

En Argentina se han identificado cuatro regiones endémicas: Noroeste (Salta, Jujuy), Noreste (Misiones), Centro (Bueno Aires., Santa Fe y Entre Ríos) y Sur (Neuquén, Río Negro y Chubut).

En los últimos años se registraron en promedio cien casos anuales (115 confirmados en 2018).

Casos de hantavirosis confirmados. Argentina 2013-2018



Cantidad de casos confirmados por provincia por año. Período 2013 - 2018. Argentina

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Buenos Aires	32	31	37	22	45	25	192
Salta	24	30	56	27	17	37	191
Jujuy	16	9	34	17	14	7	97
Santa Fe	6	5	11	7	9	3	41
Chubut	3	7	1	1	5	14	31
Entre Ríos	2	2	5	1	5	5	20
Río Negro	1	6	0	6	3	3	19
Neuquén	2	0	0	0	0	3	5
Chaco	0	2	2	0	0	0	4
Tucumán	0	0	0	2	0	0	2
Misiones	0	0	0	0	0	1	1
Total	86	92	146	83	98	98	598

14 fallecidos

Fuente: alerta epidemiológica Nación (18 de diciembre 2018)

Entre el 2013 y 2018, se reportaron en Argentina 111 casos fallecidos confirmados de hantavirosis con una letalidad del 18,6%, llegando a 40% en algunas provincias de la región sur del país.

Situación actual en Epuyén – Provincia de Chubut

El 14 de noviembre se confirma el 1er caso de hantavirus en la localidad de Epuyén con claro nexo epidemiológico de exposición ambiental. Siendo este el caso índice que asistió a un evento social sintomático el 3 de noviembre.

Dos semanas más tarde (28/11 aprox.) se reportan consecutivamente cinco casos y un fallecido con sospecha de Hantavirus que posteriormente se confirma.

2 semanas más tarde (12/12 aprox.) se identifican secuencialmente 7 casos que se desprenden de uno de los casos anteriores.

Se asume la existencia de un brote, evento inusual y extraordinario que, dadas las características de la presentación, la correlación entre los casos identificados, la investigación de campo y el estudio ambiental, podría asociarse con transmisión interhumana.

Entre la semana epidemiológica 44 de 2018 y el 18/01/2019 se notificaron 29 casos confirmados con 10 fallecidos (letalidad 34,5%).

Situación Epidemiológica en la provincia de Buenos Aires

En 2017 se observó una tasa de 0,3 casos/100000 hab. (44 casos confirmados) mientras que en 2018 la tasa observada es menor con 0,1 casos/100000 hab. (25 casos confirmados).

La letalidad entre 2013 y 2018 osciló entre 6,8% a 31,8% (16% en 2018).

Hasta la SE 1 de 2019, se notificaron 12 casos sospechosos de hantavirus, de los cuales 6 fueron descartados. Los mismos pertenecen a las localidades de Pellegrini, Carmen de Areco, San Pedro 2 casos, San Andrés de Giles, Malvinas Argentinas, Avellaneda, Berazategui, Moreno, Hurlingham, La Plata, San Vicente.

Más casos han sido difundidos por los medios en provincia de Buenos Aires, Salta y Jujuy (no informados aún al 18/01/2019 por boletines oficiales) que no tendrían relación con el brote de Epuyén.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica se inicia generalmente luego de un periodo de incubación que puede ser entre 4 y 45 días. La forma clásica comprende cuatro fases: prodrómica, cardiopulmonar, de diuresis y de convalecencia.

Fase prodrómica o febril

No difiere de ninguna enfermedad viral aguda y dura entre 2 a 5 días, llegándose a prolongar hasta 10 días. El paciente cursa con fiebre (75%), mialgias (60%), debilidad (21%), astenia, mareos, cefalea, y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Menos frecuente: inyección conjuntival, rubicundez facial y manifestaciones

hemorrágicas como petequias. La plaquetopenia constituye la alteración del laboratorio más precoz.

Fase cardiopulmonar – Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH)

Comienza entre los 14 a 17 días post exposición.

El virus infecta las células endoteliales, alterando la permeabilidad capilar y conduciendo a edema pulmonar agudo. La infección induce un proceso inflamatorio con una fuerte respuesta inmune, la liberación de citoquinas y otros mediadores actúan sobre el endotelio de la membrana alvéolo capilar y el miocardio aumentando el edema intersticial del mismo y disminuyendo el diámetro de los miocitos con miocitolisis, por lo que se produce una extravasación de plasma.

Se presenta clínicamente como un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS) que consiste en una grave afectación del intercambio gaseoso con hipoxemia severa y deterioro de la mecánica pulmonar, con infiltrados pulmonares difusos y bilaterales que podemos observar en radiografía y tomografía computada de tórax. Además, se acompaña de una miocarditis que se manifiesta con depresión miocárdica y shock.

Se manifiesta con tos (44%) y disnea (87%) que inicialmente aparecen con el ejercicio y luego en reposo. El paciente en forma rápida, generalmente en 24 horas, presenta disminución de la saturación de oxígeno (<90% medido por oximetría de pulso) con hipoxemia que requiere suplemento de oxígeno con cánula nasal o máscara venturi. En estos casos es conveniente que el paciente sea trasladado a una Unidad de Cuidados Intensivos con personal capacitado para optimizar el manejo respiratorio y hemodinámico del paciente y para un monitoreo continuo de sus parámetros vitales.

Algunos pacientes pueden progresar de una disnea leve a falla respiratoria aguda con cianosis periférica que puede requerir ventilación mecánica por ARDS, requiriendo en muchos casos optimizar la oxigenación con altas fracciones inspiradas de oxígeno, altos valores de presión positiva al final de la espiración (PEEP), ventilación en posición prono, etc.

También cursa con disfunción hemodinámica en el 44% de los casos, al principio con hipotensión y taquicardia (75%) que compensa con un adecuado aporte de cristaloides, sin embargo, en el 33% de los casos progresará a shock (requerimiento de vasopresores). Cuando se utilizó un catéter de Swan Ganz para evaluar el patrón hemodinámico de los pacientes se observó, en la mayoría de los casos, un patrón distributivo, y en menor medida un patrón de bajo gasto cardíaco (índice cardíaco <2.2 con altas resistencias vasculares sistémicas). Por lo que es importante realizar una evaluación detallada inicial comenzando con el examen y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles, que pueden describir el estado crítico del paciente.

Si bien al inicio, ante la hipoperfusión, es importante realizar una adecuada resucitación con al menos 30 ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas, posteriormente, se debe reevaluar constantemente el estado hemodinámico por métodos dinámicos para continuar o no con la resucitación con fluidos. Recordemos que un exceso de líquidos no es deseable en un paciente con ARDS y bajo gasto cardíaco.

La falla renal se presenta en el 51% de los pacientes, al principio se presenta con oliguria, aumento de los niveles de creatinina, proteinuria leve a moderada y acidosis metabólica secundarias a disminución de la volemia y shock. Puede progresar a anuria y requerimiento de hemodiálisis.

La disfunción hematológica (plaquetas < 150.000/mm³) se observa en el 50% de los pacientes, se acentúa en esta fase expresándose con hematuria, hematemesis,

sangrado intestinal y metrorragia. Más del 60% de los pacientes presentan hemoconcentración y aumento de los leucocitos.

El compromiso neurológico (meningoencefalitis, encefalitis, convulsiones, coma) es infrecuente.

Una vez instalada la fase cardiopulmonar, la enfermedad evoluciona rápidamente y puede llevar a la muerte en 24-48 horas. La hipoxia y/o el compromiso circulatorio son la causa inmediata de muerte.

De superar esta etapa la estabilización hemodinámica y respiratoria ocurre durante las primeras 48 horas de tratamiento, seguida de una rápida mejoría del edema pulmonar y de los parámetros de laboratorio. La radiografía de tórax se normaliza en la gran mayoría de los casos al cabo de 3 a 4 días, pero puede tardar hasta 10 días o más.

Fase de diuresis

Esta fase se caracteriza por poliuria, producto de la reabsorción del líquido pulmonar, y resolución de la fiebre y el shock.

Convalecencia

Se prolonga de 2 a 8 semanas con astenia y adinamia; puede haber importante caída del cabello. La recuperación parece ser completa. Sin embargo, pueden existir debilidad muscular extrema y persistencia de miocarditis.

En un trabajo de Chile 6 de 10 pacientes presentaron lesiones secuenciales. Los hallazgos más frecuentes fueron las lesiones retinales (petequias, atrofia coriorretinal, micro aneurismas, exudado algodonoso). También se describe hipoacusia sensorio-neural tardía como un fenómeno secundario a la hipoperfusión o a la infección viral de los nervios y estructuras del oído medio.

Clasificación de la enfermedad por hantavirus según su gravedad

Clasificación	Características
Enfermedad leve por hantavirus	Paciente sin comorbilidad importante Síntoma febril más cefalea, mialgias con o sin síntomas gastrointestinales Sin episodios de desaturación Sin requerimiento de O2 para mantener SaO2 > 90% Sin disnea Frecuencia cardíaca normal Sin episodios de hipotensión Radiografía de tórax normal
Enfermedad grave por hantavirus	Dificultad respiratoria Requerimiento de O2 para mantener SaO2 > 90% Requerimiento de VNI Requerimiento de Ventilación mecánica Radiografía de tórax anormal Signos de alarma (Ver cuadro) Taquicardia Hipotensión Requerimiento de soporte vasopresor/inotrópico

Signos de alarma en el SCPH

Clínicos	De laboratorio
Taquicardia Taquipnea Hipotensión Hipoperfusión	Hematocrito > 45% Leucocitos > 20.000/mm ³ Linfocitos atípicos > 45% Lactato > 2mmol/L pH <7.25
La aparición de cualquier signo de alarma debe motivar el rápido traslado a la unidad de cuidados intensivos si el paciente está en sala general	

Clasificación del compromiso cardiovascular en el SCPH

Grupo	Características
Grupo 1 (Leve)	Sin hipotensión durante toda la evolución
Grupo 2 (Moderado)	Shock con tensión arterial media < 70 mmHg que responde a fármacos vasoactivos (Altas posibilidades de sobrevida)
Grupo 3 (Grave)	Shock con tensión arterial media < 70 mmHg que no responde a fármacos vasoactivos o con respuesta inicial y posterior inestabilidad (Alta mortalidad)

Factores de mal pronóstico en el SCPH

Clínicos
Shock refractario
Fibrilación/taquiarritmia ventricular
Índice cardíaco <2.5 L/min/m ²
APACHE II > 15
SOFA > 8
Insuficiencia renal oligúrica
Frecuencia respiratoria > 30 por minuto
De laboratorio
PaO ₂ /FiO ₂ < 200
Leucocitos > 25000 o < 2200/mm ³
>40% de inmunoblastos
Ph < 7.2
Lactato > 4 mmol/L

DIAGNÓSTICO

Laboratorio general

- En fase prodrómica: plaquetopenia, leucocitosis con desvío a la izquierda (puede presentarse reacción leucemoide), linfocitos atípicos >10%, eritrosedimentación normal o ligeramente aumentada

- En fase cardiopulmonar:

Hallazgos en el hemograma: Hemoconcentración, plaquetopenia, recuento de glóbulos blancos normal o francamente elevado con presencia de linfocitos atípicos y granulocitos inmaduros.

Hallazgos del coagulograma: TP y APTT prolongados.

Hallazgos de la química clínica: Aumento de enzimas hepáticas (AST puede aumentar hasta 5 veces por encima del valor superior normal), creatinina, LDH, CK y amilasa.

Hallazgos del medio interno: Acidosis metabólica, hiponatremia.

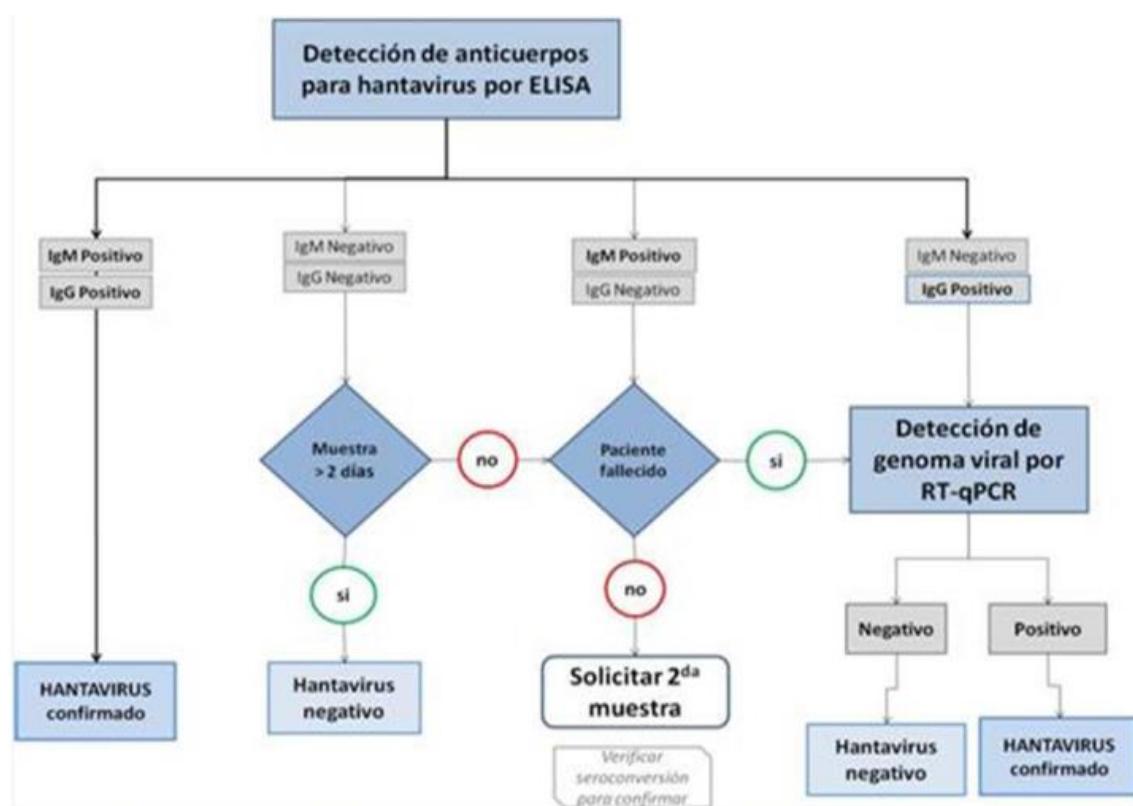
Diagnóstico etiológico

Ante sospecha extraer 2 tubos: Sangre entera (5-10 ml) sin anticoagulantes (“tubo seco”) y sangre (2-3 ml) con EDTA.

Rotular todos los tubos detallando: Tipo de muestra, Apellido y Nombre del paciente, Fecha de toma de muestra.

Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4°C. Si va a demorarse, conservarlas a -20°C.

Algoritmo diagnóstico en casos sospechosos en el contexto del brote de Hantavirosis en Epuyén, Chubut:



Fuente: Ministerio de salud y desarrollo social

Embalaje

- Se debe verificar el perfecto cierre de cada tubo. Envolver cada uno en papel absorbente y colocarlo en una bolsa plástica.

- Colocar las bolsas conteniendo cada tubo en recipientes de bioseguridad.
- De no contar con recipientes de bioseguridad se puede utilizar un recipiente con cierre hermético y resistente a los golpes, colocando dentro del recipiente cantidad suficiente de material absorbente para evitar el derrame de las muestras en caso de ruptura o pérdida de los tubos.
- Acompañar las muestras con ficha clínico-epidemiológica correspondiente.
- Si se agrega hielo seco debe hacerse por fuera de ambos recipientes contenedores.

Se considera caso confirmado a todo caso sospechoso con confirmación por laboratorio por alguno de los siguientes criterios:

- 1) *Detección de anticuerpos específicos IgM o seroconversión de IgG por técnica de ELISA.* La IgM específica indica infección reciente; aparece entre el primer y el tercer día después del inicio de 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 los IgM, y permanecen por períodos prolongados. La ausencia de anticuerpos de clase IgG podría ser indicadora de evolución desfavorable.
- 2) *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.
- 3) *Inmunohistoquímica en órganos de autopsia.*

ABORDAJE TERAPÉUTICO

El manejo terapéutico de los pacientes con síndrome cardiopulmonar por hantavirus es de soporte (en líneas generales sigue las directivas de las recomendaciones internacionales para la sepsis y el shock séptico de la Campaña para sobrevivir a la sepsis) y debe ser realizado en el ámbito hospitalario en instituciones que cuenten con unidad de cuidados intensivos con posibilidad de asistencia ventilatoria mecánica. El manejo adecuado en UTI del SCPH es de gran importancia y ha logrado disminuir la mortalidad en nuestro país del 60-80% en los primeros casos (1995-1996) a alrededor del 20-30% de los casos en 2018.

En el cuadro nº1 se muestran los principios generales del tratamiento del SCPH en terapia intensiva (UTI).

Cuadro nº1. Principios de manejo del SCPH en UTI

Internación precoz en UTI

Si bien los casos leves pueden ingresar en un principio en sala general (habitación individual), debido a la rápida progresión que puede tener el SCPH y la necesidad de un monitoreo estricto cardiorrespiratorio consideramos que de tener disponibilidad es conveniente la internación en terapia intensiva o intermedia

Monitoreo

Continuo de parámetros vitales, saturación con oximetría de pulso, mecánica respiratoria, balance hídrico, diuresis, temperatura y tensión arterial

Tratamiento antibiótico Tratamiento antibiótico empírico para neumonía grave de la comunidad hasta descartarla y confirmar diagnóstico de SCPH
Manejo respiratorio Evitar hipoxia con oxigenoterapia en 100% de los pacientes Considerar en forma temprana asistencia ventilatoria ante cuadro progresivo (principalmente ventilación mecánica invasiva y en casos seleccionados no invasiva)
Manejo Hemodinámico Reanimación inicial con cristaloides Vigilancia estricta de la hemodinamia Balance hídrico neutro ligeramente negativo (Evitar sobrecarga de volumen) Uso precoz de soporte vasopresor/inotrópico Ante shock: Ecocardiograma y ecografía de grandes vasos (importante VCI)
Objetivos terapéuticos generales SaO ₂ >90% Presión arterial media ≥70 mmHg
Medidas de bioseguridad Precauciones de aislamiento respiratorio (ver Prevención) Precauciones de aislamiento de contacto
Medidas generales Manejo de la fiebre y mialgias con paracetamol (No usar aspirina) Otras medidas generales: hidratación de corneas, control regular de la glucemia cabecera 45%, prevención de lesiones por presión, alimentación temprana, prevención ulceras de estrés, prevención trombosis venosa (con medios físicos por trombocitopenia)

Formas leves de SCPH

Las recomendaciones siguen los principios generales delineados anteriormente haciendo especial énfasis en:

- Monitoreo estricto de la hemodinamia y la ventilación
- Medir en forma constante la SaO₂
- Oxigenoterapia en todos los pacientes para lograr SaO₂ ≥ 90%
- Evitar sobrecarga de volumen
- Uso de paracetamol para tratamiento de mialgias y fiebre
- Si cuadro progresivo o no respuesta óptima: rápida instalación de medidas de tratamiento de SCPH grave y traslado a UTI (si estaba en sala general)

Formas graves de SCPH

El manejo del SCPH grave se realiza fundamentalmente a través de:

- Manejo de la insuficiencia respiratoria
- Manejo hemodinámico

Secundariamente existe medidas adyuvantes para las cuales existe poca evidencia para recomendar su uso en forma rutinaria:

- Uso de corticoides
- Oxigenación extracorpórea
- Plasma inmune
- Uso de antivirales

Manejo de la insuficiencia respiratoria

- 1) Oxigenoterapia por máscara en SCPH leve
- 2) Ventilación No Invasiva (VNI): se puede considerar previo a la intubación orotraqueal y se debe instrumentar en UTI con medidas máximas de bioseguridad ya que es una maniobra que genera aerosoles.
Si el paciente no presenta una clara respuesta favorable (Parámetros de falta de respuesta: aumenta el requerimiento de FiO₂, excitación psicomotriz, confusión, delirio, livideces, hipotensión) en un máximo de 2 horas se debe proceder a la intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva sin dilación.
- 3) Indicaciones de Ventilación Mecánica Invasiva
Debido a la progresión rápida e impredecible que puede tener el SCPH y la coexistencia frecuente de falla respiratoria y cardiovascular el umbral para decidir la intubación debe ser más bajo que para otras.
El criterio puede ser exclusivamente hemodinámico (por ejemplo en un paciente con SCPH hipotensivo, con livideces y acidosis láctica se debe considerar la intubación precoz, aún si la saturometría de pulso es mayor de 90%).
Los siguientes parámetros pueden llevar a la decisión de realizar intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva:
 - a- Aumento del trabajo respiratorio
 - Frecuencia respiratoria > 35 por minuto
 - Uso de musculatura accesoria
 - b- Hipoxemia refractaria
 - SaO₂ <90% pese a administración de O₂ al 100%
 - PaO₂/FiO₂ < 250-200 con radiografía compatible con síndrome de dificultad respiratoria del adulto
 - c- Compromiso hemodinámico
 - Hipotensión más disfunción orgánica
 - Signos de bajo gasto cardíaco (Por ejemplo: Índice cardíaco <2.5 l/min/m² con soporte inotrópico)
 - Lactato sérico en aumento
 - d- Pacientes que deben ser trasladados y que presentan inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria o altos requerimientos de oxígeno
- 4) Manejo ventilatorio
 - Usar estrategia ventilatoria protectora:
 - * VC (volumen corriente) 4-6 ml/Kg.
Fórmula: Mujeres (Kg)= 45,5 + 0,91*(cm estatura-152,4)
Varones (Kg)= 50 + 0,91*(cm estatura -152,4)
 - * PEEP de acuerdo a tabla de FiO₂ /PEEP del ARDS Network (2000). (también se puede titular la PEEP de otras maneras como la curva PEEP/compliance)
 - * Uso de bloqueantes neuromusculares (Atracurio en infusión) en las primeras 24 hs si PaO₂/FiO₂ < 150 (Especialmente si < 120)
 - * Considerar decúbito prono si PaO₂/FiO₂ < 150
- 5) Metas del manejo de la insuficiencia respiratoria
 - Presión meseta < 30 cmH₂O
 - Presión de distensión (Presión meseta-PEEP) < 16
 - SaO₂ > 90%
 - Intentar disminuir FiO₂ a ≤ 50%
- 6) Aspiración de secreciones

Se debe tener en cuenta que el SCPH puede generar un edema pulmonar con alto contenido protéico lo que puede expresarse con secreciones abundantes en la vía aérea, lo que lleva en ocasiones a la necesidad de la aspiración frecuente de secreciones. Se recomienda no abusar de esta maniobra y usar sistemas cerrados de aspiración para evitar el desreclutamiento pulmonar.

Manejo hemodinámico

1) *Manejo de fluidos*

A diferencia del shock hipovolémico y séptico en donde la reanimación agresiva inicial con fluidos es un pilar fundamental, en el SCPH el grave trastorno de la permeabilidad vascular pulmonar puede hacer que la administración de fluidos agrave el edema pulmonar sin lograr reestablecer la volemia. Por ello, se debe aportar fluidos (cristaloides de preferencia Ringer lactato por el menor riesgo de agravar la acidosis y de insuficiencia renal) en forma muy cuidadosa, restrictiva y controlada.

De estar disponible se deben usar índices dinámicos para guiar la reanimación. La ecografía a la cabecera del paciente con la medición del diámetro de vena cava inferior y su variación con los ciclos respiratorios o la monitorización de líneas B pulmonares podrían ser de especial utilidad. A pesar de ser superiores en contexto de shock en otras entidades a los parámetros estáticos, no existe experiencia en SCPH y no predicen la posibilidad de extravasación pulmonar. Los parámetros estáticos, como la presión venosa central (PVC), tienen limitada capacidad para predecir la respuesta a fluidos, pero en caso de no disponer de otras herramientas para monitoreo hemodinámico no se debería superar una PVC de 7-8 cmH2O (o presión de oclusión pulmonar entre 8 -10 mmHg si se dispone de catéter de Swan-Ganz).

Por todo ello se recomienda no seguir metas fijas estáticas ni dinámicas de reanimación y combinar todos los parámetros disponibles de monitoreo.

Es muy importante que el balance hídrico sea neutro o ligeramente negativo.

Se debe evitar la sobrecarga de volumen para no desencadenar mayor extravasación pulmonar y el consiguiente agravamiento del edema pulmonar.

Considerar siempre el uso precoz de fármacos vasoactivos en caso de persistir la hipotensión/hipoperfusión luego de la administración controlada de fluidos.

Si el pH es menor de 7.2 se puede considerar la administración de bicarbonato.

En pacientes con insuficiencia renal especialmente oligoanúrica o sin respuesta a tratamiento médico se debe considerar el inicio de hemodiálisis.

Cuadro nº2. Reanimación con fluidos en SCPH

Evitar la sobrecarga de volumen
Balance hídrico neutro a ligeramente negativo
Reanimación con cristaloides (de preferencia Ringer lactato) en forma cuidadosa, controlada y restrictiva
Monitoreo de la reanimación
<ul style="list-style-type: none">- No establecer metas fijas estáticas o dinámicas de reanimación- Incluir en el monitoreo parámetros dinámicos y estáticos para una mejor toma de decisiones. No usar la PVC como único parámetro

<ul style="list-style-type: none"> - Si no están disponibles los parámetros dinámicos, recordar que nunca se debe superar una PVC de 7-8 cmH₂O - Incluir monitoreo de líneas B ecográficas de estar disponible
Uso precoz de soporte vasopresor/inotrópico para disminuir el riesgo de sobrecarga
Considerar hemodiálisis precoz ante insuficiencia renal que no responde a tratamiento médico

2) Uso de fármacos vasoactivos

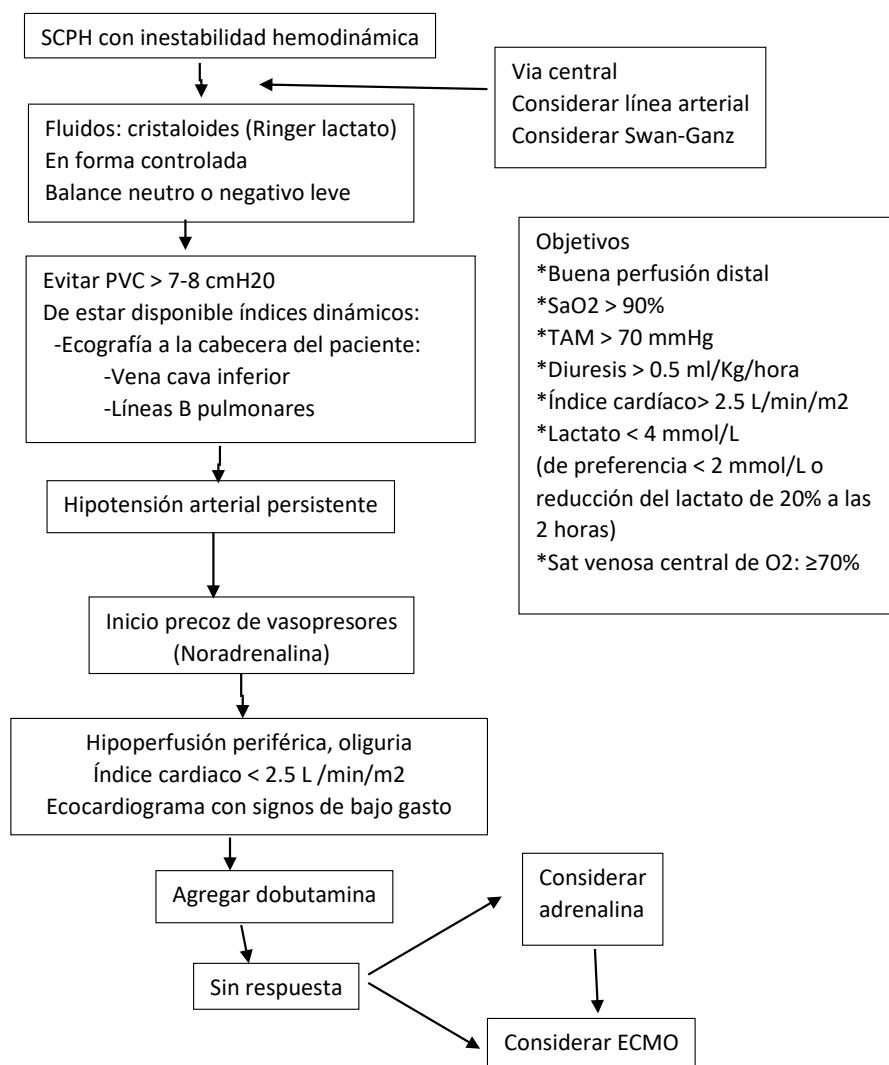
Considerar el uso precoz de noradrenalina y dobutamina y en segundo lugar dopamina como única droga.

Ante la falta de respuesta a estos fármacos, la adrenalina sola o combinada con otros fármacos vasoactivos es una alternativa aceptable.

Se puede considerar en centros en que esté disponible la monitorización a través de catéter de Swan-Ganz.

En el algoritmo 1 se muestra una propuesta de manejo hemodinámico del SCPH.

Algoritmo nº1. SCPH: manejo hemodinámico



Tratamientos coadyuvantes

Se debe remarcar que ninguna de las medidas de tratamiento coadyuvante tiene suficiente evidencia o experiencia en la práctica clínica para poder recomendarlas en forma rutinaria.

a- Corticoides

Se han usado con relativa frecuencia en SCPH. Su uso se basa en su efecto antiinflamatorio y en que podrían disminuir la extravasación pulmonar, especialmente si su administración es precoz.

Sin embargo, no existe evidencia que apoye su indicación rutinaria.

En un estudio doble ciego randomizado realizado en Chile la administración de metilprednisolona 1g/día por 3 días no demostró eficacia en comparación con placebo, pero fue segura y no empeoró el cuadro clínico ni aumentó la replicación viral. De todas maneras, no se recomienda de rutina.

En la terapia intensiva del Hospital Muñiz (Con una mortalidad del 20%) se usa en forma rutinaria corticoides en un esquema de 9 días (Cuadro n°3). No se ha observado con este esquema prolongación o agravamiento del cuadro clínico.

Cuadro n°3. Corticoides en SCPH. Protocolo sala 3 Hospital Muñiz

1er día: metilprednisolona 500 mg en 100-250 cc de Dx5% en una hora, luego 500 mg en 100-250 cc de Dx5% en 23 hs
2do y 3er día: metilprednisolona 1000 mg en 100-250 cc de Dx5% en 24 hs
4to y 6to día: prednisona oral o por sonda nasogástrica: 16 mg/día
7mo: prednisona oral o por sonda nasogástrica: 8 mg/día
8vo y 9no día: prednisona oral o por sonda nasogástrica: 4 mg/día

b- Circulación extracorpórea (ECMO)

Puede considerarse su uso en ciertos casos, particularmente en pacientes con SCPH grave sin respuesta al manejo ventilatorio y hemodinámico convencional. Es una técnica potencialmente útil como puente a la recuperación en pacientes con SCPH grave y refractario. Se considera que la sobrevida promedio con esta técnica es de alrededor del 50%.

Existen algunos estudios con resultados alentadores (Cuadro n°4)

Cuadro n°4. ECMO en SCPH. Estudios clínicos

Autor	Resultados
Diett (2008)	Sobrevida global del 60.5% (23/38) en un grupo de pacientes con SCPH grave y mortalidad prevista del 100%
Wernly (2011)	Sobrevida del 66,6% en pacientes con SCPH grave (34/51) con mortalidad prevista del 100%
Vinko (2017)	15 pacientes con insuficiencia respiratoria grave, 5 con SCPH. Sobrevida del 60% (3/5)

Es un procedimiento complejo, costoso, que solo se puede realizar en centros especializados y con potenciales complicaciones graves por lo que se debe considerar cuidadosamente su indicación en cada caso en particular.

En el cuadro n°5 se desarrollan las indicaciones y contraindicaciones de ECMO de acuerdo a las recomendaciones SATI 2018, y la experiencia chilena.

En Argentina hay al menos 6 centros con experiencia en ECMO tanto en adultos como pediátricos asociados a la Sociedad Internacional de Soporte Extracorpóreo (ELSO), sugerimos ponerse en contacto con ellas para definir los criterios de búsqueda y traslado si fuera necesario.

En el siguiente link se encuentra el detalle de las unidades.

<https://www.elso.org/Membership/CenterDirectory.aspx>

El contacto puede realizarse a través de la web de la SATI

<https://www.sati.org.ar/index.php/areas-o/comites-o/comite-de-soporte-vital-extracorporeo-o>

Cuadro nº5. Potenciales indicaciones de ECMO en SCPH

Recomendaciones 2018 comité de soporte vital extracorpóreo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
Hipoxemia refractaria: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ pese a medidas de soporte con ventilación mecánica protectora, relajación muscular y decúbito prono
Shock refractario (Necesidad de noradrenalina $> 1\text{ug}/\text{Kg}/\text{min}$)
Gasto cardíaco $< 2\text{L}/\text{min}$ a pesar de soporte inotrópico máximo
La presencia de 1 o más de estos criterios debe generar la consulta con centro con ECMO
Contraindicaciones (Guías Chile, guías ELSO)*
Enfermedad subyacente irreversible
Injuria grave del sistema nervioso central
EPOC avanzado
Coagulopatía grave secundaria a sepsis
Actividad eléctrica sin pulso, paro cardiorrespiratorio
Inmunosupresión mayor (Neutrófilos $< 400/\text{mm}^3$)
Hemorragia del SNC reciente o en expansión

*No existen contraindicaciones absolutas de ECMO pero las situaciones descriptas están asociadas a mal pronóstico.

c- Plasma inmune

En el SCPH los pacientes que no desarrollan una respuesta de anticuerpos neutralizantes adecuada tienen en general cuadros más graves y mayor mortalidad, lo que sugiere que la administración de plasma inmune sería de utilidad.

En un estudio reciente en Chile se demostró una disminución de la mortalidad en SCPH con la administración de plasma inmune con respecto a controles históricos (14 vs 32%).

Si bien es una estrategia interesante se requieren estudios adicionales para determinar su utilidad

d- Antivirales en SCPH (Ribavirina)

La ribavirina endovenosa está en evaluación para el SCPH.

Se cree que su mayor utilidad radicaría en la administración precoz durante la fase prodrómica. Sin embargo, no existen estudios que avalen su uso en forma rutinaria. Asimismo, por el momento no hay evidencias que apoyen su uso sistemático en contactos cercanos de pacientes con SCPH.

A modo de resumen en el cuadro nº6 se describen las principales características del manejo del SCPH en terapia intensiva.

Cuadro nº6. Manejo del SCPH en UTI

Sitio de manejo	Internación precoz en UTI/intermedia (De existir disponibilidad). Casos leves pueden ir a sala pero con rápido acceso a UTI
Medidas de bioseguridad	Aislamiento respiratorio y de contacto. Usar equipo de protección adecuado (Ver Prevención) en todo momento en la atención del paciente
Monitoreo	Hemodinámico, ventilatorio y Sa02 cuidadoso
Balance hídrico	Neutro a leve negativo. Evitar sobrecarga de volumen
Oxigenoterapia	A todos los pacientes (sa02 > 90%)
Manejo de fiebre y mialgias	Paracetamol
Tratamiento antibiótico	Empírico para neumonía grave de la comunidad hasta confirmación de SCPH (en ese caso evaluar suspensión)
Manejo de insuficiencia respiratoria	Casos leves: oxígeno x mascarilla Casos graves: asistencia ventilatoria mecánica precoz. Se puede intentar VNI pero si no mejoría en 2 horas: ventilación mecánica invasiva. Ventilación con estrategia protectora
Aspiración de secreciones	No abusar de su uso Usar sistema cerrado
Manejo hemodinámico	Reposición de fluidos controlada Evitar sobrecarga: monitoreo dinámico y estático Ecocardiograma y ecografía de grandes vasos Uso precoz de soporte vasopresor/inotrópico
Terapéuticas coadyuvantes	
Corticoides	No indicados en forma habitual. En Argentina se ha usado extensamente en SCPH. Eficacia no determinada. Estrategia segura: no agravamiento, ni prolongación de replicación viral
ECMO	Potencialmente útil en SCPH refractario a manejo ventilatorio y/o hemodinámico. Complicaciones potencialmente graves Evaluación cuidadosa de indicaciones y contraindicaciones. Pocos centros con ECMO en el país
Plasma inmune	Datos alentadores en Chile No determinada eficacia clínica No indicado en forma rutinaria
Ribavirina	No indicada en forma rutinaria

PREVENCIÓN PARA EL PERSONAL DE SALUD

Para el manejo de pacientes con diagnóstico de síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCHP), las unidades de atención deben disponer los elementos para precaución estándar y de gotitas e implementarlo en forma rápida.

Pautas a cumplir por el personal de salud en área de internación (UTI)

- 1) Cumplimiento estricto de los 5 momentos del lavado de manos
- 2) Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
- 3) Posible contacto con fluidos o secreciones corporales (como ejemplo maniobras invasivas o de alto riesgo de aerozolización) utilizar barbijo N95, guantes de látex, camisolín hemorrepeleente, antiparras, cofia, calzado cerrado y cubrebotas descartables
- 4) Atención del paciente sin maniobras que generen aerosoles: puedo usar barbijo quirúrgico (el mismo debería colocarse a un paciente no ventilado en traslados)
- 5) En el contexto del brote en Epuyén, la atención de pacientes relacionados a este evento inusitado deberá contemplar lo recomendado por las autoridades a cargo del mismo (Respecto a barbijo: uso de N95)
- 6) Restringir al mínimo la cantidad del personal de salud en la habitación, respetando y atendiendo las necesidades del paciente.
- 7) El transporte de enfermos graves, ventilados o potencialmente inestables es considerado como un evento de riesgo, incluso dentro de un mismo centro, de manera que se debe evitar al máximo su traslado injustificado.
- 8) Restringir la cantidad de visitas

Pautas a cumplir por personal de salud en área de laboratorio

Las medidas son las universales de bioseguridad.

- 1) Guantes de látex descartables
- 2) Reducir los aerosoles
- 3) Siempre se debe descontaminar superficies que se hallen o se sospeche que están contaminadas.
- 4) Los materiales utilizados deberán ser autoclavados antes de ser eliminados
- 5) Antiparras (protección ocular)
- 6) Delantal hemorrepeleente descartable
- 7) Barbijo N95 con o sin válvula de exhalación (de alta eficiencia)

Pautas a cumplir por el personal de limpieza en la unidad del paciente:

- 1) El personal de limpieza debe ingresar correctamente vestido según las medidas de precaución estándar y de gotitas. Deben ingresar con antiparras, barbijo, botas de gomas y guantes de uso domésticos.
- 2) Limpieza con agua y detergente. Posteriormente, desinfectar con solución clorada de hipoclorito de cloro en una dilución de 1:10; se puede utilizar otros desinfectantes a base de peróxido de hidrógeno o amonio cuaternario de quinta generación. Se recomienda usar paños descartables
- 3) Desinfectar con cuidado todos los elementos de la habitación
- 4) Los residuos se deben descartar en bolsas rojas
- 5) Las sábanas deben ser descartadas en bolsas con cierre hermético.
- 6) Muy importante el lavado de manos antes y después de la manipulación

La clave para la correcta implementación de los ítems antes mencionados, no solamente se debe disponer de los elementos, sino en la organización, instrucción y entrenamiento de todo el personal de salud.

PUNTOS CLAVES

En nuestro medio se debe sospechar SCPH en pacientes con nexo epidemiológico y neumonía grave de la comunidad rápidamente progresiva

Habitualmente es precedido por un síndrome pseudogripal, con frecuencia síntomas gastrointestinales, sin afección de vías aéreas superiores y un laboratorio que muestre trombocitopenia, leucocitosis, hipoalbuminemia, hemoconcentración y LDH elevada.

En todo caso sospechoso de SCPH la presencia de trombocitopenia es un signo precoz y muy sugestivo de hantavirus

Consideramos fundamental su control y tratamiento en cuidados intensivos para implementar en forma precoz medidas de sostén cardiorrespiratoria

El abordaje terapéutico del SCPH grave se realiza fundamentalmente a través del manejo de la insuficiencia respiratoria y el manejo hemodinámico

Vasoactivos precoces ante descompensación hemodinámica

Ventilación con estrategia protectora

No sobrehidratar

Considerar terapéuticas adyuvantes

La clave para la correcta implementación de medidas de prevención reside no solamente en disponer de los elementos, sino en la organización, instrucción y entrenamiento de todo el personal de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Outbreak of acute illness. Southwestern United States, 1993. MMWR 1993; 42: 421-4.
2. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a novel hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness in the southwestern United States. Science 1993; 262: 914-7.
3. Duchin JS, Koster F, Peters CJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. N Engl J Med 1994; 330: 949-55.
4. Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. J Infect Dis 1994; 169; 1271-80.
5. Levis S. et al. Genetic Diversity and Epidemiology of Hantaviruses in Argentina JID 1998;177 (March)
6. Alerta epidemiológica - Aumento de casos de hantavirosis en Epuyén, provincia de Chubut. 19/12/2018 – Ministerio de salud y desarrollo social - www.argentina.gob.ar
7. Alerta epidemiológica – Actualización Alerta por Hantavirus 17/01/2019 – Ministerio de salud y desarrollo social - www.argentina.gob.ar
8. Sala de Situación Hantavirus - Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud – 2019 SE01 – www.argentina.gov.ar
9. Alerta Epidemiológica - Síndrome Pulmonar por Hantavirus. 10/01/2019 – Dirección de epidemiología - Subsecretaría de planificación y contralor sanitario – Ministerio de Salud – Provincia de Buenos Aires - <https://www.gba.gob.ar/saludprovincia>
10. Parte diario contingencia hantavirus – Informe Nro 48 - Ministerio de salud gobierno del Chubut (18/01/2019) – www.ministeriodesalud.chubut.gov.ar
11. Hantavirus. Guía para El equipo de Salud. 2016, Msal Argentina. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000065cnt--2016---guia---medica---hantavirus.pdf>.
12. 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
13. Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus Guía clínica. Año 2009, segunda edición Ministerio de Salud. Gobierno de Chile
14. Hantavirus Actualización epidemiológica y terapéutica. 13 de enero de 2019 Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes Sociedad Argentina De Infectología (SADI) www.sadi.org.ar
15. Peters CJ and Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: The new american hemorrhagic fever. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:1224-31
16. Rhodes A et al - Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock – Critical Care Medicine 45(3):1 - January 2017
17. Vial PA, Valdivieso F, Ferres M et al. ,High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial- Clinical Infectious Diseases 2013;57(7):943-51
18. 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).
19. Diett CA, Wemly JA, Pett SB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(3):579---84.
20. Vinko T, San Roman E, Fuentealba A et al. Soporte Vital extracorpóreo en adultos con insuficiencia respiratoria aguda refractaria Med Crit 017;31(4):224---229.
21. 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
22. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA www.elso.org
23. Casabella Garcia C y Palizas F (h). Manual de ECMO en cuidados intensivos. Soporte respiratorio extracorpóreo. 1ra edición, 2017. Ediciones Journal.

24. Bharadwaj M, Robert Nofchissey R, Diane Goade D et al. Humoral Immune Responses in the Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;182:43–8
25. Figueiredo LT et al – Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America – *Virus Res* 2014 Jul 17;187:43-54
26. Pinto Junior VL et al – Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: a review of aspects – *J Infect Dev Ctries* 2014 Feb 13;8(2):137-42
27. Vial P, Valdivieso F, Calvo M et al. A non---randomized multicenter trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome by Andes Virus. *Antivir. Ther.* 2015;20: 377-86
28. Manual de procedimientos para administración de plasma inmune para infección por hantavirus (version2.0). 2018, Ministerio de Salud, Chile
29. 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.
30. 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
31. Sindrome cardiopulmonar por hantavirus. Experiencia en cuidados intensivos - Chediack V, Cunto E, Saul P, Villar O, Rodriguez Llanos M, Fernandez JM, Gregori Sabelli R, Dominguez C, Nogueras C, San Juan J. " XV Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología - SADI2015" Buenos Aires 28 al 30 de Mayo de 2015
32. Balasini C et al – Infectología Crítica : “Manejo de la patología infecciosa del paciente grave” – Ed Panamericana 2015