

CONTROVERSIAS EN HANTAVIRUS

TERESA STRELLA¹, SOFÍA E. ECHAZARRETA², ESTEBAN M. COUTO², M. FERNANDA FERRER², MARCELO QUIPILDOR², ENZO LAVARRA^{2,3}, M. PAULA HERRERA⁴, ELEONORA CUNTO⁵, VIVIANA CHEDIACK⁶, PABLO A. SAUL⁶, MIRIAM E. BLANCO⁶, CARINA BALASINI⁶, ANA V. LUGO⁶, MARCOS A. FLORES M.⁶, ANA L. GONZÁLEZ⁶, MÓNICA B. LARES⁶, M. CECILIA GARCÍA⁶, JUAN AMICO⁶, ÁNGEL M. COLQUE⁷, YANINA NUC CETELLI⁸, M. INÉS STANELONI⁹

¹Comisión de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud de Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y Hospital Zonal Puerto Madryn, Chubut, ²Comisión de Emergentes y Enfermedades Endémicas de la SADI, Buenos Aires, ³Hospital Zonal Esquel, Chubut, ⁴Comisión de Infecciones Asociadas a los Cuidados de la Salud de la SADI y Programa Provincial de Control y prevención de IACS y Uso Apropriado de Antimicrobianos, Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Salta, Salta, ⁵Comisión de Emergentes y Enfermedades Endémicas de SADI, Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Buenos Aires, ⁶Comité de Infectología Crítica de SATI, Buenos Aires, ⁷Comisión de Infecciones Asociadas a los Cuidados de la SADI, Complejo Médico Churruca Visca, Buenos Aires, ⁸Comisión de Infecciones Asociadas a los Cuidados de la Salud de la SADI, INVERA (Investigación para la resistencia Antimicrobiana), Buenos Aires, ⁹Comisión de Infecciones Asociadas a los Cuidados de la SADI, Sección Infectología y Comité de Control de Infecciones del Hospital Italiano de Buenos Aires, INVERA, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: María Inés Staneloni, Sociedad Argentina de Infectología, Ángel Justiniano Carranza 974, 1085 Buenos Aires, Argentina

E-mail: inesstaneloni@gmail.com

Recibido: 21-VIII-2024

Aceptado: 19-XI-2024

Resumen

En los últimos años se han producido avances para una mejor comprensión de los posibles mecanismos de transmisión, abordaje y terapéutica en las infecciones por hantavirus. Sin embargo, debido a que es una enfermedad infrecuente y a ciertas particularidades en la transmisión de algunos genotipos, como la transmisión persona a persona (únicamente demostrada en ciertas regiones de Argentina y Chile), aún persisten controversias respecto a su prevención, manejo y tratamiento. Además, el escenario dinámico respecto a las enfermedades infecciosas emergentes en la región ha producido cambios en los posibles diagnósticos diferenciales a considerar. Este documento se propone actualizar y abordar, desde la revisión bibliográfica narrativa de la evidencia publicada por un grupo de expertos, con la experiencia particular de haber enfrentado brotes con transmisión interhumana, algunas de las controversias que aún despiertan las infecciones por hantavirus en la Argentina y en América del Sur. Se discuten las recomendaciones de aislamiento adaptadas a diferentes genotipos, mecanismos de transmisión, y área geográfica, la posible transmisión a través de la lactancia, los

predictores de gravedad en el análisis de laboratorio, el uso de corticoides, plasma y ribavirina para el tratamiento, y finalmente los diagnósticos diferenciales en Argentina. Si bien en la mayoría de estos aspectos de la infección por hantavirus aún resulta complejo arribar a una conclusión, es esencial conocer la evidencia disponible, a fin de adoptar las mejores conductas posibles en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones por hantavirus.

Palabras clave: hantavirus, síndrome pulmonar por hantavirus, transmisión enfermedades infecciosas, zoonosis, antiviral, plasma

Abstract

Controversies on Hantavirus

Over the past decades, significant progress has been made on our understanding of the possible mechanisms involved in hantavirus transmission in the southern hemisphere and how to address and treat hantavirus infections. Hantavirus infections have been subject to

controversias concerning its prevention, case management and treatment. Some possibly related to the fact that it is a rare disease and there is lack of comprehensive data regarding treatment options. Besides, the possible person-to-person transmission of some genotypes (only proven in certain regions of Argentina and Chile) has proven to be a challenge for infection control. In addition, the dynamic scenario regarding emerging infectious diseases in the region has produced changes in the possible differential diagnoses to be considered. This review intends to summarize the current available scientific evidence on some of the remaining controversies regarding hantavirus infections in Argentina and South America. It is a narrative literature of published evidence reviewed by a group of experts with the unique experience of having faced outbreaks in this region with interhuman transmission. It discusses respiratory precautions adapted to different genotypes/areas, possible transmission through breastfeeding, predictors of severity in laboratory tests, the use of corticosteroids, plasma and ribavirin for treatment, and finally differential diagnoses in Argentina. While most of these aspects of hantavirus infection are still complex to conclude, it is essential to raise awareness in these severe infections of the available scientific evidence in order to prevent and improve the quality of care, optimizing patient outcomes.

Key words: hantavirus, hantavirus pulmonary syndrome, infectious disease transmission, zoonoses, antiviral, plasma

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Existen aún controversias respecto al hantavirus en Argentina en relación con: medidas preventivas, lactancia, predictores de gravedad y tratamiento con corticoides, plasma o ribavirina.
- Los diagnósticos diferenciales de esta enfermedad deben ser actualizados por cambios epidemiológicos en los últimos años.

Contribución del artículo

- Medidas preventivas: Se recomienda el aislamiento respiratorio para virus Andes (variante sur) y Buenos Aires (Hu39694) y precauciones estándares con aislamiento

por gota en otros hantavirus en la Argentina.

- La infusión de plasma de convalecientes podría ser una alternativa para el SCPH.
- Ribavirina: solo considerar en estudios de investigación en fase prodrómica.

Los hantavirus pertenecen a la familia Hantaviridae, orden Bunyavirales¹⁻⁴. En Argentina se identifican cuatro regiones endémicas, donde circulan diferentes genotipos⁵⁻¹¹:

1 - Noroeste (NOA): Salta, Jujuy y Tucumán (Orán, Bermejo y Laguna Negra)

2 - Centro: Buenos Aires, Santa Fe, y Entre Ríos (Lechiguanas, Buenos Aires (Hu39694), Alto Paraguay y Central Plata)

3 - Noreste (NEA): Misiones, Chaco y Formosa (Jujuitiba, Bermejo)

4 - Sur: Neuquén, Río Negro y Chubut (Andes)

El causante mayoritario del síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) es el virus Andes y variantes genéticamente emparentadas (Orán, Lechiguanas, Jujuitiba y Buenos Aires).

La principal vía de transmisión ocurre por exposición ambiental con la inhalación de aerosoles cargados de partículas virales provenientes de secreciones, saliva, heces y la orina de roedores infectados^{1,6}. Además, existen evidencias epidemiológicas y virológicas de transmisión persona a persona en virus Andes (Brotos El Bolsón en 1996 y Epuyén en 2018-19), potencialmente a través de secreciones respiratorias y otros fluidos humanos⁶. Este factor demanda algún tipo de aislamiento respiratorio, además de las precauciones estándares, según la región endémica; sin embargo, existen aún controversias de cómo implementar esta medida, que serán abordadas en este documento.

Posterior a un periodo de incubación variable, entre 7 y 45 días, con una media de 21 días, comienza la fase sintomática⁶⁻⁸. Si bien las infecciones por hantavirus son de baja incidencia, tienen muy alta letalidad. La mortalidad en Argentina presenta una media de 20% alcanzando, en la región sur una mortalidad de hasta 50%^{6-8,12}.

Respecto al diagnóstico, la detección de títulos específicos IgM en el suero de la fase aguda o el incremento del título de IgG son los métodos habitualmente utilizados^{6-8,12}. Los anticuerpos IgG aparecen en días o semanas, y permanecen

por períodos prolongados. La ausencia de anticuerpos IgG podría indicar una evolución desfavorable⁷. La detección del genoma viral por RT-qPCR en suero/coágulo y/u órganos, puede ocurrir hasta 7-10 días del inicio de síntomas⁷.

Sin vacunas disponibles para su prevención, el tratamiento actual se centra principalmente en el manejo de soporte^{6-8, 12}. Otras posibles terapias, como el uso de corticoides, circulación extracorpórea (ECMO), antivirales y anticuerpos monoclonales permanecen controversiales; en este artículo se describe la evidencia actual sobre estos aspectos.

Si bien en los últimos años se ha avanzado en una mejor comprensión sobre los posibles mecanismos de transmisión, abordaje y terapéutica del SCPH, aún persisten algunas controversias. A partir de la revisión bibliográfica y el aporte multidisciplinario de expertos, este documento orientado a equipos de salud asistenciales aborda algunas de estas controversias con el desarrollo de siete preguntas, con el objetivo de brindar la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones, considerando los escenarios epidemiológicos regionales en nuestro país.

Métodos

El siguiente documento es una revisión narrativa de la evidencia científica publicada respecto a las controversias seleccionadas por un grupo de expertos en infecciones por hantavirus, miembros de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI). En el grupo fueron representadas cada una de las áreas geográficas endémicas para el hantavirus en la Argentina. Parte de los autores de este documento han participado activamente en los brotes acontecidos en los últimos 30 años en este país.

Cada una de estas controversias fue abordada como una pregunta PICO. Éstas fueron elaboradas por los autores a través de encuentros virtuales. La estrategia de búsqueda utilizó las bases de datos de Pubmed, Medline, Scielo, Cochrane Library, revistas académicas no indexadas, y presentaciones en congresos argentinos como literatura gris consultada. El periodo de búsqueda estuvo comprendido entre 1 enero de 1990 y 1 de julio 2024. Se utilizó una amplia gama de palabras claves y términos de búsqueda, re-

lacionados con cada pregunta de investigación: hantavirus, síndrome pulmonar por hantavirus, transmisión de enfermedades infecciosas, hantavirus AND Argentina OR zoonosis OR antiviral OR plasma OR lactancia OR predictores OR corticoides OR ribavirina. Debido a la escasez de publicaciones en estos temas, solo se excluyeron aquellos artículos que duplicaban conceptos.

El documento contó con la revisión de un grupo de expertos del Centro de Enfermedades y Prevención (CDC) de EE.UU., Coordinación de Zoonosis y Dirección Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, y del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH - ANLIS MALBRÁN) y Laboratorio Nacional de Referencia para Hantavirus - INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán.

Resultados

¿Qué tipo de aislamiento debe indicarse en los pacientes con infecciones por hantavirus?

La enfermedad por hantavirus es una zoonosis emergente que se transmite al ser humano principalmente a través de inhalación de partículas virales procedentes de orina, heces y saliva de roedores infectados¹². Otras posibles vías de transmisión son el contacto con mucosas conjuntival, nasal o bucal, la ingesta de alimentos contaminados por estos roedores, o la mordedura de un roedor infectado. Sin embargo, existe evidencia sobre dos genotipos de las regiones Sur y Centro de Argentina (Andes y Buenos Aires/Hu39694), que podrían transmitirse además de persona a persona¹³⁻¹⁵. Dicha transmisión ocurriría por vía aérea y/o exposición a secreciones respiratorias durante la fase prodrómica e inicio del periodo de estado. Este mecanismo no representaría la vía principal de infección, dado que los eventos de transmisión interhumana se presentan de modo infrecuente, representando el 2.5% de los casos reportados en Argentina en el período 1995-2008⁷. La transmisión podría producirse en el contacto estrecho, es decir por permanencia durante un período de tiempo (> 30 minutos), en contacto (a menos de 1 metro de distancia) con una persona enferma, sin utilización del equipo de protección personal (EPP) adecuado¹³⁻¹⁷.

Un estudio reciente en Chile, con 131 participantes con infección por Andes virus, aporta

nueva evidencia respecto a la eliminación del virus y la capacidad de transmisión en la fase aguda (≤ 16 días). Se detectó ARN del virus en el 100% de muestras de capa leucocitaria, en cambio en las muestras de fluido gingival crevicular y saliva disminuyó, 30% y 12%, respectivamente. Se realizaron ensayos de infectividad de fluidos positivos con RT-qPCR, que fueron exitosos en 18/43 muestras (42%). Después del nuevo cultivo, la capacidad para infectar células Vero E6 se mantuvo en 16/18 muestras (89%)¹⁶.

Esta situación particular ha despertado controversias respecto a cuáles son las medidas preventivas de aislamiento a implementar y si deberían considerarse diferencias regionales según los distintos mecanismos de transmisión y genotipos. El CDC de EE.UU. recomienda las precauciones estándares para los contextos de infecciones por hantavirus, debido a que no circulan virus con potencial transmisión interhumana. Las precauciones estándares implican: higiene de manos, utilizar EPP según el tipo de exposición y la etiqueta de tos si hay síntomas respiratorios (toser en la cara interna del codo, utilizar pañuelos descartables, higienizarse las manos, utilizar mascarilla quirúrgica, y ser asistidos por personal de salud con mascarilla quirúrgica)^{18,19}. Es necesario además, cuando se asiste a un paciente con una infección respiratoria aguda de transmisión aérea, aplicar precauciones según diagnósticos diferenciales planteados. Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que, en la asistencia de pacientes provenientes de regiones del país donde no se ha demostrado la transmisión persona a persona (norte de Argentina), y en quienes se incluye hantavirus como sospecha diagnóstica, se deberían implementar medidas de aislamiento de gota o respiratorio considerando los diagnósticos diferenciales (por ejemplo, para influenza, aislamiento de gota o para tuberculosis pulmonar, aislamiento respiratorio), y continuar con precauciones estándares una vez confirmado el diagnóstico de hantavirus. En la región Centro y Sur del país deberían considerarse otras estrategias por el riesgo de transmisión persona a persona.

Respecto al paradigma del aislamiento de gota versus aislamiento respiratorio, desde la pandemia por SARS-CoV-2, hemos logrado comprender la transmisión de virus respiratorios en

una forma más integral, donde intervienen varios factores (carga viral, síntomas, proximidad, duración de la exposición y condiciones adecuadas o inadecuadas de ventilación)²⁰. Es probable que en ambientes adecuadamente ventilados y a mayor distancia de los pacientes, una mascarilla quirúrgica sea suficiente para proteger al personal de salud. Sin embargo, en aquellos ambientes cerrados con inadecuada ventilación, o cuando se requiere un contacto más estrecho, como en los pacientes más críticos con hantavirus, o durante maniobras con aerosolización, con la evidencia disponible, se recomiendan otras medidas. A continuación, se describen las recomendaciones para la asistencia de pacientes con sospecha o confirmación de infección por hantavirus genotipo virus Andes o genotipo Buenos Aires/Hu39694²⁰⁻²²:

- Internación en habitación individual. Preferentemente con presión negativa con 12 recambios de aire por hora o con purificadores de aire con filtros de alta eficiencia (HEPA) portátiles.

- Cumplir los 5 momentos de higiene de manos con la técnica adecuada, propuesta por la OMS²³.

- Ingresar a la habitación del paciente con respirador N95. Ante el posible contacto con secreciones o fluidos corporales, agregar camisolín, antiparras y guantes, con especial cuidado durante las maniobras de alto riesgo de aerosolización.

- Para pacientes en asistencia respiratoria mecánica, se recomienda la utilización de filtros en la rama espiratoria 99.9% y sistema de aspiración cerrada.

- Restricción de visitas (una persona por vez con respirador N95 permanente).

- Durante su traslado, colocar mascarilla quirúrgica al paciente.

Los eventos con sospecha o confirmación de transmisión interhumana nosocomial son infrecuentes y siempre han sido reportados en la región Centro o Sur de Argentina o Chile. En Argentina, se documentó la transmisión persona a persona del virus Andes en el sur del país en médicos expuestos a pacientes infectados poco después del inicio de síntomas o durante su internación^{24,25}. En Chile, se comunicaron dos casos de transmisión nosocomial que asistieron al caso índice de un brote, aparentemente sin la protección descripta².

Conclusión

Con la evidencia disponible, se recomienda el aislamiento respiratorio frente a la sospecha de enfermedad por hantavirus causada por los virus Andes (variante del sur) y Buenos Aires (Hu39694), y precauciones estándares con aislamiento por gota para otros hantavirus.

¿Está contraindicada la lactancia en las pacientes con infección por hantavirus?

La identificación de casos de infección por hantavirus en lactantes genera interrogantes respecto a cuál podría ser el mecanismo de transmisión en estos casos. Existen datos epidemiológicos que sugieren que la lactancia materna podría ser un mecanismo de transmisión en la región Sur de Argentina y Chile²⁶⁻²⁹. En reportes de EE.UU., no se ha identificado este fenómeno^{30,31}.

Varios reportes relacionan la vía de transmisión con la lactancia materna^{27,28}. En ellos se discuten diversos mecanismos de transmisión: transplacentario, perinatal, por aerosoles o lactancia. Según la experiencia publicada por Pini y Bellomo en Argentina, los posibles mecanismos de transmisión serían el contacto estrecho (aerosoles, secreciones respiratorias) y lactancia, sin confirmación, por no disponer del análisis de leche materna^{26,27}.

En un caso de infección por hantavirus informado en Chile, la madre comenzó con síntomas 6 días después del parto, y mantuvo la lactancia hasta el día 15²⁹. El recién nacido fue controlado con estudios negativos (IgM al día 17 y RT-qPCR viral en sangre al día 22). Al día 30 presentó un resultado positivo para RT-qPCR en sangre y serologías positivas para hantavirus (IgM/IgG). Una muestra de leche materna del día 16 resultó positiva por RT-qPCR. El recién nacido presentó un cuadro grave de hantavirus y falleció. Los autores de este estudio consideraron que, si bien el contacto estrecho con la madre (secreciones respiratorias y saliva), podrían explicar la transmisión debido a la mayor exposición del recién nacido al virus presente en la leche materna, la transmisión sería muy probable por esta vía²⁹.

Resulta interesante mencionar la experiencia con el virus Sin Nombre (SN) en EE.UU., en una paciente que presentó una infección grave por hantavirus mientras estaba lactando a su hijo de

3 semanas, sin infección del recién nacido³⁰. En este caso, las muestras de leche y suero maternas también resultaron positivas por RT-qPCR para el hantavirus SN, mientras que las muestras en el recién nacido fueron negativas. En el suero y la leche materna se encontraron títulos de IgG, IgM e IgA contra el antígeno de la nucleocápside del virus SN y anticuerpos neutralizantes; sin embargo, en el recién nacido no se detectaron anticuerpos contra el antígeno de la nucleocápside. Los autores de este estudio consideraron que la presencia del virus y anticuerpos IgM, IgA e IgG contra el antígeno de la nucleocápside del virus SN en la leche materna pudieron haber sido suficientes para prevenir la transmisión al lactante a través de la leche materna. Sin embargo, aclaran que la ausencia de muestras de leche materna al momento en que la madre amamantaba al recién nacido, no permite confirmar que en ese momento estuvieran presentes anticuerpos neutralizantes o ARN viral³⁰.

Conclusión

Es necesario disponer de mayor evidencia científica sobre este posible mecanismo de transmisión y los genotipos de hantavirus. Por ello, si se diagnostica hantavirus durante el periodo de lactancia, es indispensable coordinar con la red de laboratorio jurisdiccional y con el laboratorio nacional de referencia el envío de muestras de sangre y leche materna. Realizar estudios con diferentes muestras (leche materna, semen) permitiría obtener información sobre otros posibles mecanismos de transmisión (lactancia y/o transmisión sexual).

Los autores del caso reportado en Chile proponen que las madres infectadas en la región Sur pospongan la lactancia hasta que el ARN de Andes virus sea indetectable en sangre y en la leche materna.

Es necesaria más evidencia para establecer una recomendación respecto a lactancia y hantavirus.

¿Cuáles son los predictores tempranos de gravedad que deberían considerarse en las pacientes con infección por hantavirus?

En la infección por hantavirus podemos considerar las siguientes formas de presentación³²⁻³⁴:

- 1) Síndrome febril agudo inespecífico (SFAI).
- 2) Formas clínicas con compromiso abdominal, renal, hemorrágico o neurológico.
- 3) Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH)

El SCPH se caracteriza por aparición brusca de tos, disnea e hipotensión arterial secundarios al compromiso de la permeabilidad capilar que afecta predominantemente a los pulmones, puede evolucionar con injuria cardiopulmonar grave con compromiso hemodinámico, e injuria pulmonar grave con *shock* refractario¹. El tratamiento actual del SCPH se basa en soporte circulatorio y respiratorio en unidades de pacientes críticos y puede requerir el uso de ECMO³²⁻³⁴.

La trombocitopenia es un hallazgo temprano y frecuente de laboratorio, y es el dato más consistente para sospecha diagnóstica de hantavirus. Se encuentra presente desde la fase prodrómica³⁵. Es posible advertir el descenso de plaquetas entre dos muestras de laboratorio con una diferencia de 8 horas, representando un indicador temprano valioso para la conducta a seguir³⁴. La plaquetopenia y el aumento del hematocrito son buenos indicadores de diagnóstico. La presencia de éstos, con antecedentes epidemiológicos compatibles debe motivar el traslado rápido del paciente a un hospital con unidad de cuidados críticos^{35,36}. La presencia de inmunoblastos en frotis también ocurre precozmente.

Se ha demostrado el papel pronóstico de la trombocitopenia en el síndrome de fiebre hemorrágica con compromiso renal (SFHR), y SCPH relacionado con la gravedad de la inflamación y el desarrollo de lesión renal aguda grave³⁵. Las citocinas y otros mediadores inflamatorios actúan sobre el endotelio vascular de la membrana alveolo-capilar y probablemente en el miocardio y otros órganos, desencadenando mecanismos que llevan al aumento de permeabilidad vascular, falla cardíaca, *shock* y eventualmente a la muerte³².

En estudios de hantavirus con/por el virus SN, en la fase pulmonar se observó además, presencia de mielocitos, hematocrito elevado (hemocentración), ausencia de granulaciones tóxicas y más del 10% de inmunoblastos, todos ellos con sensibilidad de 96% y especificidad de 99% para SCPH³⁵.

Se ha demostrado también que, en casos confirmados, la urea, creatinina, ácido úrico, lactato

deshidrogenasa (LDH), aspartato transaminasa (AST/GOT), fosfatasa alcalina (FAL) y proteína C reactiva, se encuentran significativamente elevados³⁷.

Conclusión

La trombocitopenia y el aumento del hematocrito, junto a presencia de inmunoblastos, elevación de GOT y prolongación del TTPa son buenos predictores de SCPH en pacientes con sospecha de hantavirus, y podrían ser útiles en hospitales de baja complejidad para definir el rápido traslado a un centro con unidad de cuidados intensivos o ECMO.

¿Está indicado el uso de corticoides en pacientes con infección por hantavirus?

El uso de corticoides en el SChP es controvertido, aún en etapas tempranas de la enfermedad^{38,39}. Debido a acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, los corticoides han sido fármacos postulados en el SCPH. Además, se ha informado el uso de corticoides en casos de nefritis por hantavirus, en las presentaciones de fiebre hemorrágica con compromiso renal⁴⁰.

En uno de los primeros estudios en Chile, en cinco pacientes con síndrome por hantavirus virus Andes que recibieron metilprednisolona, se observó una mejoría de los niveles de creatinina sérica y recuento de plaquetas; todos sobrevivieron. Sin embargo, el número de pacientes fue escaso⁴¹.

Otro grupo de investigadores en el hospital de Coyhaique, Chile, reportaron 11 pacientes en cuidados críticos con un esquema con metilprednisolona con diferentes dosis cada 72 horas por 9 días⁴². Se observó que cuanto más tempranamente se instauraron los corticoides, los pacientes presentaban mejor evolución. Entre el día 4-5 no progresaban al *shock* ni distrés, a partir del día 6 desarrollaron *shock* moderado y 3 de 4 pacientes, presentaron distrés. La mortalidad fue del 18.2% vs. 53.8% en los no tratados con metilprednisolona. Este estudio presenta como limitación ser un trabajo retrospectivo no aleatorizado con placebo y ciego⁴².

El estudio aleatorizado, doble ciego, de terapéutica con corticoides en Chile, con 60 casos confirmados desde 2003 a 2010, incluyó 30 pacientes en la rama con metilprednisolona y 30

en la rama placebo. Se observó una disminución de la mortalidad en la rama con corticoides, que no fue estadísticamente significativa, pero demostraron ser seguros. A diferencia de otras publicaciones, solo fueron administrados por 72 horas³⁸.

Respecto a la experiencia en el país, el Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, ha descrito ha descrito una casuística con 29 pacientes internados en cuidados críticos, entre 1999 y 2014, que recibieron un esquema similar al utilizado en Coyhaique (día 1, 500 mg en infusión de 60 minutos y luego 500 mg en 23 horas restantes; días 2 y 3, 1 g en 24 horas; días 4, 5 y 6, 16 mg de prednisona enteral; días 7 y 8, 8 mg/día; días 9 y 10, 4 mg/día)⁴². Eran pacientes graves con distrés y presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) <200 mmHg.; la mortalidad fue 21%. Demostró ser segura, pero es un trabajo observacional retrospectivo⁴³. En ese mismo año, en el sur de Chile, 31 pacientes fueron tratados con corticoides, que luego se suspendieron por información de otros estudios abiertos que no demostraron beneficios⁴⁴.

Las guías de SADI, 2019, no ofrecieron una recomendación terapéutica con corticoides⁴⁵. La guía del Ministerio de Salud de Argentina menciona que tendría utilidad la metilprednisolona y los anticuerpos monoclonales en fases tempranas de la enfermedad⁴⁶.

En la actualización sobre el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo, se sugiere el uso de corticoides (recomendación condicional, certeza moderada de evidencia), en pacientes que tengan una relación de (PA/FI) ≤ 300. Esta situación puede ocurrir en SCPH, por lo tanto los corticoides podrían ser útiles en aquellos pacientes que cursen SCPH con distrés⁴⁷.

Conclusión

No se recomienda el uso de rutina de corticoides en el SCPH. Los estudios muestran que el uso de corticoides en SCPH parece ser seguro, sin reacciones adversas significativas, sin deterioro clínico ni aumento o prolongación de la replicación viral. En el caso de ser utilizados, hacerlo tempranamente, al ingreso a terapia intensiva. Según el sistema Grade, la recomendación

del tratamiento con corticoides en el SCPH tiene muy baja calidad de evidencia y débil fuerza de recomendación.

¿Está indicado el uso de plasma en los pacientes con infección por hantavirus?

Si bien el papel de la respuesta inmune celular en el control de la replicación viral y en la patogénesis de la enfermedad por hantavirus es controvertido, la respuesta inmune humoral, dirigida a envolver las glicoproteínas Gn y Gc, es suficiente para proteger contra la infección. En el SCPH, el título de anticuerpos neutralizantes (NAb) al ingreso hospitalario, se correlacionan inversamente con la gravedad de la enfermedad^{14,48}.

Varios estudios han demostrado que los anticuerpos neutralizantes, pueden inhibir el SCPH *in vivo*. En Chile, se realizó un ensayo abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con suero inmune como opción para el SCPH. Se enrolaron 32 pacientes⁴⁸. Los casos con SCPH confirmados (N: 29) recibieron anticuerpos neutralizantes, 5000 UI/kg. La mortalidad a los 30 días de los pacientes tratados con plasma fue 14% *versus* 32% de los no tratados en el mismo período. Los resultados han mostrado que la infusión de plasma es segura, con una significancia estadística *borderline* (p: 0.049)^{39,48}. Es el único estudio publicado referido a esta terapéutica (descriptivo, abierto y no aleatorizado).

Según las recomendaciones del Ministerio de Salud de Chile, la utilización de plasma convaleciente estaría indicada en todo paciente que cumpla criterios de caso sospechoso (epidemiología y clínica compatible sin otro diagnóstico) o caso confirmado⁴⁹. La dosis consiste en 10 000 UI/kg de peso, administrada en dosis única. Los pacientes que reciben plasma y luego son conectados a ECMO, deberán recibir la misma dosis. En caso de ser antes conectados a ECMO deberán recibir una dosis doble de plasma (20 000 UI/kg)⁴⁹.

Conclusión

El SCPH es una forma grave de la enfermedad y aún no existen drogas que hayan mostrado efectividad en su tratamiento, con evidencia de alta calidad. En la actualidad, los tratamientos propuestos son de sostén. La infusión de plasma de convalecientes podría ser una alternativa segura para el tratamiento del SCPH por hanta-

virus. La administración temprana, la necesidad de sangre ABO, la tipificación del plasma convaleciente y la baja prevalencia de enfermedad y sobrevivientes donantes, junto a la falta de un producto estandarizado, se identifican como los principales factores limitantes para esta terapia. Es necesaria más evidencia científica para conocer la efectividad real de esta terapéutica.

¿Está indicado el uso de ribavirina en los pacientes con infección por hantavirus?

La ribavirina ha sido utilizada en infecciones virales, motivando el estudio en la infección por hantavirus en los últimos 30 años^{39,50}. El mecanismo de acción sobre los hantavirus posiblemente se deba al incremento de la frecuencia de mutaciones que induce la droga generando un aumento de subpoblaciones de cuasi-especies inviables⁵¹.

Algunos estudios han demostrado el efecto antiviral de ribavirina sobre los hantavirus en cultivos celulares y su eficacia en reducir la mortalidad, utilizada como profilaxis post-exposición o tratamiento en modelos animales⁵¹⁻⁵³. La investigación en seres humanos enfrenta dificultades por la diversidad de cepas virales y las diferentes presentaciones clínicas y estadios evolutivos, resultando en pocos estudios clínicos, con resultados variados⁵⁴⁻⁵⁸. Por el momento la ribavirina, en nuestro conocimiento, solo se ha considerado como opción terapéutica para hantavirus en ensayos clínicos⁵⁷⁻⁵⁹.

Gran parte de las publicaciones sobre ribavirina proviene de estudios en hantavirus del viejo mundo, Hantaan y Puumala, causantes del SFHR y nefropatía epidémica (NE), respectivamente. Un ensayo clínico aleatorizado con virus Hantaan demostró una disminución en la mortalidad y el requerimiento de diálisis en casos de SFHR, si la medicación se administraba antes del sexto día de síntomas^{54,55}. En NE, aunque la carga viral bajó con el tratamiento, no se demostró eficacia⁵⁹. En el caso del SCPH causado por los virus SN tampoco se observó eficacia para reducir mortalidad, tanto en un ensayo clínico aleatorizado como en una serie de casos, siendo una explicación posible de esta diferencia con los estudios en SFHR, el inicio del tratamiento en fase cardiopulmonar de la enfermedad, donde el desenlace fatal ocurre en pocos días.

En la región andino-patagónica de Argentina, zona endémica de virus Andes Sur, el personal de salud está altamente sensibilizado^{7,14}. Esto resulta en mayor identificación de infecciones incipientes, lo que ha posibilitado evaluar la utilidad de ribavirina en fase prodrómica. De siete pacientes tratados con ribavirina, ninguno falleció, comparado con una letalidad histórica del 35%, y la fase cardiopulmonar disminuyó del 84% al 57% (Lavarra E, Strella T, Garrido A, et al. Uso de ribavirina como tratamiento contra infecciones por hantavirus andes sur en Chubut, Argentina. *International Meeting on Emerging Diseases*; 2021). Estos resultados promisorios requieren continuidad en los ensayos clínicos.

La posología recomendada es: dosis de ataque de 33 mg/kg [máx. 2000 mg], luego 16 mg/kg [máx. 1000 mg] cada 6 horas por 15 tomas, y finalmente 8 mg/kg [máx. 600 mg] cada 8 horas por 9 tomas^{54,58}. En Argentina se ha usado la misma dosis por vía oral debido a la falta de disponibilidad de la presentación parenteral.

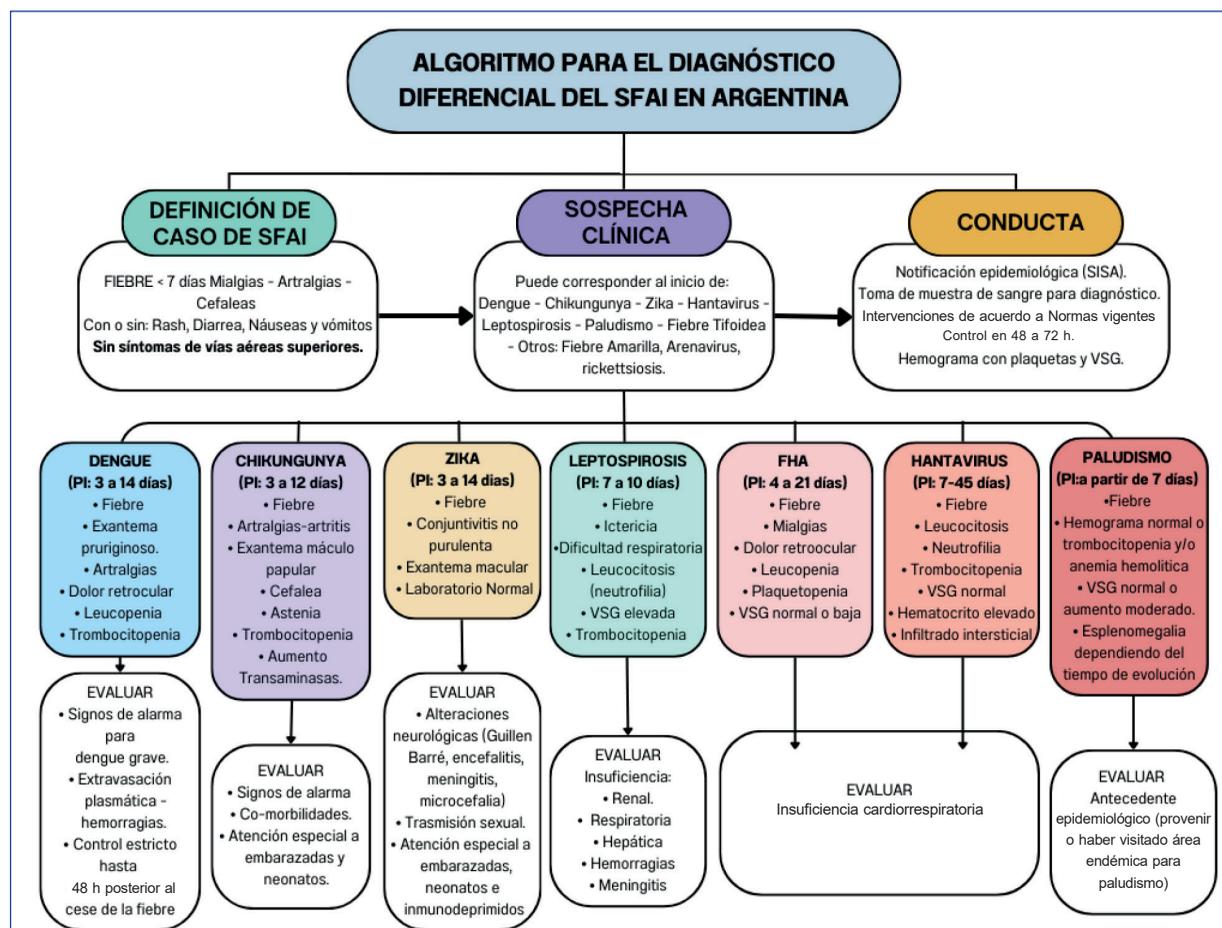
Conclusión

Es importante continuar estudiando la eficacia de ribavirina en fases tempranas de la infección por hantavirus, para lo cual se requiere de diagnóstico en fase prodrómica, en zonas endémicas. Debido a la falta de estudios disponibles que demuestren su eficacia y potencial beneficio, su uso debería considerarse solo en el marco de un estudio de investigación con diseño adecuado durante la fase prodrómica, una vez descartadas sus contraindicaciones y bajo estricto monitoreo de los efectos adversos. Fuera de este contexto, la evidencia aún es insuficiente para recomendar su uso en infecciones por hantavirus.

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales a considerar en nuestro país?

El diagnóstico diferencial depende de la fase en la que se encuentre el paciente y del área geográfica probable de infección (Figura 1). El SFAI plantea el diagnóstico diferencial con otras enfermedades descritas según las regiones geográficas de Argentina. El compromiso digestivo puede confundir con otras afecciones que causan abdomen agudo médico, fiebre tifoidea o gastroenteritis. En las

Figura 1 | Algoritmo para el diagnóstico diferencial del síndrome febril agudo inespecífico en Argentina



SFAI: Síndrome febril agudo inespecífico. PI: período de incubación. VSG: velocidad de sedimentación globular; FHA: fiebre hemorrágica argentina

embarazadas el cuadro puede simular un síndrome HELLP. En todas las regiones, el SCPH en su fase cardiopulmonar, puede ser similar a otras enfermedades con afectación pulmonar, como neumonía atípica, influenza, COVID-19, psitacosis, shock séptico bacteriano. La plaquetopenia y las hemorragias obligan a descartar enfermedades como fiebre hemorrágica argentina, rickettsiosis, dengue grave, leptospirosis y vasculitis.

Enfermedades comunes a todas las regiones:

- Leptospirosis⁶⁰
- Triquinosis⁶¹
- COVID-19
- Influenza
- Gastroenteritis

Diagnóstico diferencial regional

a) Noroeste argentino

- Arbovirosis, Dengue, Zika, Chikungunya, Oropuche^{62,63}
- Rickettsiosis (fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*): en las áreas rurales de las provincias de Salta y Jujuy^{64,65}
- Salmonelosis⁶⁶

b) Noreste argentino

- Arbovirosis, Dengue, Zika, Chikungunya, fiebre amarilla^{62,63}
- Leishmaniasis visceral⁶⁷

c) Centro

- Arbovirosis, Dengue, Zika, Chikungunya^{62,63}
- Rickettsiosis (fiebre manchada por *Rickettsia parkeri*): en el bajo delta del río Paraná y Bahía de

Samborombón, Traslasierra, La Pampa, San Luis, San Juan y Misiones^{64,65}

- Fiebre Hemorrágica Argentina: endémica en el sur de la Provincia de Santa Fe, sur de Córdoba, noreste de la Pampa, y norte y centro de Buenos Aires⁶⁸

- Encefalitis Equina del Oeste, Encefalitis de San Luis y del Nilo Occidental: diagnósticos diferenciales de hantavirus con afectación neurológica tanto en fase prodrómica como en la fase cardiopulmonar⁶⁹

Comentarios finales

A través de esta revisión se ha compartido la evidencia científica disponible sobre aspectos controvertidos en la infección por hantavirus en la Argentina, a fin de ofrecer a los profesionales de salud los últimos hallazgos en estos temas que aún despiertan debates y brechas en el conocimiento. Respecto a las medidas preventivas, acorde a esta evidencia, se recomendaría el aislamiento respiratorio ante sospecha de infección por virus Andes (variante del sur) y Buenos Aires (Hu39694) y precauciones estándares con aislamiento por gota en otros hantavirus en la Argentina. En la lactancia en el contexto de hantavirus, si bien existe un caso publicado

de posible transmisión por este mecanismo, es necesario más evidencia para establecer una recomendación. Además, se han descrito parámetros de laboratorio de utilidad como predictores del SCPH. Finalmente, respecto al tratamiento, en base a la evidencia y publicaciones de los mismos autores, no se recomendaría el uso de rutina de los corticoides en SCPH. En cambio, la infusión de plasma de convalecientes podría ser una alternativa segura para el SCPH. En el caso de la ribavirina, debería considerarse solo en el marco de un estudio de investigación durante la fase prodrómica.

Agradecimientos: Por la revisión de contenidos y por aportes al presente documento, al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU., División de Patógenos Virales Especiales y a la Coordinación de Zoonosis y Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación. Especialmente se agradecen los aportes de Valeria Paula Martínez, del Laboratorio Nacional de Referencia para Hantavirus - INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán, Anabel Sinchi y Julia Brignone del INEVH Dr. Julio Maiztegui - ANLIS Dr. C. Malbrán. Centro Nacional de Referencia y Centro colaborador OPS/OMS en Fiebres Hemorrágicas Virales y enfermedades por Arbovirus

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Parisi MN, Enria DA, Pini NC, Sabattini MS. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina, *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 1-13.
2. Levis S, Rowe JE, Morzunov S, Enria DA, St Jeor S. New hantaviruses causing hantavirus pulmonary syndrome in central Argentina. *Lancet* 1997; 349: 998-9.
3. Levis S. Reservorio y diversidad genética viral. *Medicina (B Aires)* 1998; 58: 37.
4. Levis S, Morzunov SP, Rowe JE, et al. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 1998; 177: 529-38.
5. Levis S, Garcia J, Pini N, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern Argentina: circulation of Laguna Negra virus associated with *Calomys callosus* *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 658-63.
6. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Salud diferenció el brote de hantavirus de Epuén de los casos registrados en distintas zonas del país. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-diferencio-el-brote-de-hantavirus-de-epuyen-de-los-casos-registrados-en-distintas-zonas>; consultado abril 2024.
7. Martínez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suarez P, Bogno L, Padula PJ. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina, 1995-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1853-60.
8. Calderón GE, Brignone J, Martin ML, et al. Brote de síndrome pulmonar por hantavirus, Tucumán, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 151-7.
9. Martin ML, Brignone JM, Sen CN, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus asociado al orthohantavirus Alto Paraguay en Argentina. Estudio del caso humano y potencial roedor reservorio. *Mastozool Neotrop* 2024; 31: e0983.
10. Vadell MV, Gómez Villafañe IE. Environmental Variables Associated with Hantavirus Reservoirs and Other Small Rodent Species in Two National Parks in the Paraná Delta, Argentina: Implications for Disease Prevention. *Ecohealth* 2016; 13: 248-60.
11. Padula PJ, Colavecchia SB, Martínez VP, et al. Ge-

- netic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3029-35.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus transmission. En: <https://www.cdc.gov/hantavirus/hcp/clinical-overview/hps.html>; consultado abril 2024.
 13. Martínez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, et al. Person-to-person household and nosocomial transmission of andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1629-36.
 14. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, et al. "Super-spreaders" and person-to-person transmission of andes virus in Argentina. *N Engl J Med* 2020; 383: 2230-41.
 15. Martínez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, Padula PJ. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1848-53.
 16. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henríquez C, et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study. *Lancet Infect Dis* 2024; 24: 775-82.
 17. Iglesias AA, Bellomo CM, Martínez VP. Síndrome pulmonar por hantavirus en Buenos Aires, 2009-2014. *Medicina (B Aires)* 2016; 76:1-9.
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Type and Duration of Precautions Recommended for Selected Infections and Conditions. En: https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/isolation-precautions/appendix-a-type-duration.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/appendix/type-duration-precautions.html; consultado abril 2024.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings. En: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>; consultado abril 2024.
 20. Klompas M, Milton DK, Rhee C, Baker MA, Leekha S. Current insights into respiratory virus transmission and potential implications for infection control programs: a narrative review. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1710-8.
 21. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Presidencia de la Nación. Vigilancia y control de Hantaviriosis por virus Hanta Andes Sur: Recomendaciones ante casos y manejo de contactos. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud Argentina, 2019. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/0000002041cnt-vigilancia-y-control-de-hantaviriosis-por-virus-hanta-andes-sur-2020-recomendaciones.pdf>; consultado abril 2024.
 22. Ministerio de Salud Argentina. Manual de normas y procedimientos de vigilancia y control de eventos de notificación obligatoria. Actualización 2022. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-de-normas-y-procedimientos-de-vigilancia-y-control-de-eventos-de-notificacion>; consultado abril 2024.
 23. Organización Mundial de la salud. Manual Técnico de Referencia para la Higiene de las manos. Dirigido a los profesionales sanitarios, a los formadores y a los observadores de las prácticas de higiene de las manos. Ginebra; 2009. En: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241598606>; consultado febrero 2024.
 24. 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.
 25. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
 26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus pulmonary syndrome in five pediatric patients - four states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1409-12.
 27. Pini NC, Resa A, del Jesús Laime G, et al. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 85-7.
 28. Bellomo C, Alonso D, Coelho R, Iglesias A, Periolo N, Martínez VP. A newborn infected by Andes virus suggests novel routes of hantavirus transmission: a case report. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:130-1.
 29. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, et al. Mother-to-child transmission of Andes virus through breast milk, Chile. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1885-8.
 30. Pai RK, Bharadwaj M, Levy H, et al. Absence of infection in a neonate after possible exposure to sin nombre hantavirus in breast milk. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1577-9.
 31. Gilson GJ, Maciulla JA, Nevils BG, Izquierdo LE, Chatterjee MS, Curet LB. Hantavirus pulmonary syndrome complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 550-4.
 32. Rodríguez AA, Bolzán A, Pamparana C. Infección por hantavirus en la Provincia de Buenos Aires-

- Argentina. Comportamiento de la serie temporal 1997-2021. *Rev Chil Infectol* 2023; 40: 213-9.
33. Opazo M, Guerrero D, Collao X, Peña C, Villalobos H. Criterios de laboratorio clínico y su utilidad como predictores del diagnóstico de síndrome cardiopulmonar por hantavirus. *Rev Chil Infectol* 2019; 36: 299-303.
 34. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento del SCPH. Resolución Exenta N° 881. Santiago, 12 de diciembre del 2013. En: <https://saludresponde.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Clinica-de-prevencion-diag-y-trat-sindrome-CP-por-HV.pdf>; consultado abril 2024.
 35. Koster F, Foucar K, Hjelle B, et al. Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear review. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 665-72.
 36. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow ER. Pathogenic hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cells. *J Virol* 2010; 84: 4832-9.
 37. Rasmuson J, Andersson C, Norrman E, Haney M, Evander M, Ahlm C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 685-90.
 38. 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. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 943-51.
 39. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the prevention and treatment of hantavirus disease. *Viruses* 2019; 11: 610.
 40. Martinuč Bergoč M, Lindič J, Kovač D, Ferluga D, Pajek J. Successful treatment of severe hantavirus nephritis with corticosteroids: a case report and literature review. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 402-6.
 41. Castillo C, Naranjo J, Ossa G. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 241-7.
 42. Tapia M, Mansilla C, Vera J. Síndrome pulmonar por hantavirus: Experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento. Hospital Coyhaique-Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 258-69.
 43. Saúl PA, Sánchez-Cunto M, Gregori-Sabelli RA, Chacón NR, Chediack V, Cunto ER. Controversias sobre el uso de corticoides en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 617-23.
 44. Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 562-8.
 45. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes. Hantavirus: Actualización Epidemiológica y Terapéutica. Publicado 13 de enero de 2019. En: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/706-hantavirus-documento-de-la-comision-de-enfermedades-endemicas-y-emergentes>; consultado diciembre 2023.
 46. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dirección de Epidemiología. Enfermedades Infecciosas: hantavirus, guía para el equipo de salud, 2016. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000065cnt-2016-guia-medica-hantavirus.pdf>; consultado diciembre 2023.
 47. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 24-36.
 48. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, et al. in Chile. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther* 2015; 20: 377-86.
 49. Ministerio de salud de Chile. División de prevención y control de enfermedades. Departamento de enfermedades transmisibles, 2018. Manual de procedimientos para administración de plasma inmune para infección por hantavirus. Santiago: MINSAL. En: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Manual-Administraci%C3%B3n-Plasma-Inmune-Hantavirus.-Versi%C3%B3n-2.0.pdf; consultado febrero 2024.
 50. Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, Membrillo FJ, Ybarra MDC. Use of ribavirin in viruses other than hepatitis C. A review of the evidence. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)* 2019; 37: 602-8.
 51. Chung DH, Västermark Å, Camp JV, et al. The murine model for Hantaan virus-induced lethal disease shows two distinct paths in viral evolutionary trajectory with and without ribavirin treatment. *J Virol* 2013; 87: 10997-1007.
 52. Huggins JW, Kim GR, Brand OM, McKee KT Jr. Ribavi-

- rin therapy for Hantaan virus infection in suckling mice. *J Infect Dis* 1986; 153: 489-97.
53. 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.
 54. 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.
 55. Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res* 2009; 81: 68-76.
 56. Chapman LE, Mertz GJ, Peters, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antivir Ther* 1999; 4: 211-9.
 57. 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.
 58. Tortosa F, Izcovich A. ¿Debería usarse ribavirina frente al tratamiento de soporte para pacientes con infección confirmada por Hantavirus Andes Sur en fase de incubación o prodrómica? En: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1095158/ribavirina_hanta_rionegro_ops_2.pdf; consultado enero 2024.
 59. Malinin OV, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis* 2017; 49: 514-20.
 60. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes. Leptospirosis. En: <https://www.sadi.org.ar/rss/item/170-leptospirosis>; consultado marzo 2024.
 61. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía para la prevención y el control de la Triquinosis/Triquinosis en la República Argentina. Primera edición 2021. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-05/Guia_Triquinosis_14-5.pdf; consultado marzo 2024.
 62. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Enfermedades infecciosas: dengue. Guía para el equipo de salud. 4ta. edición, Año 2015. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>; consultado julio 2024.
 63. Blitvich BJ, Brault AC. Chikungunya and zika viruses: global emerging health threats. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 99:1105-6.
 64. Seijo A, Giamperetti S, Ortiz Mayor SM, González MB, Ortega ES, González RC. Fiebre manchada grave por *Rickettsia rickettsii* en turista en el noroeste argentino. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 317-20.
 65. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. Diagnosis and management of Tickborne rickettsial diseases: Rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1-44.
 66. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. ANMAT. Salmonelosis, enfermedades transmitidas por alimentos. Ficha técnica N° 9. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_ficha_tecnica_salmonelosis.pdf; consultado marzo 2024.
 67. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de leishmaniasis visceral. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/leishmaniasis-visceral-guia-para-equipos-de-salud>; consultado marzo 2024.
 68. Soto E, Mattar S. Fiebres hemorrágicas por *Arenavirus* en Latinoamérica. *Salud Uninorte* [Internet]. 2010; 26: 298-310. En: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81719006011>; consultado marzo 2024.
 69. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes. Encefalitis equina del Oeste: Actualización. Publicado 11 de enero de 2024. En: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1729-encefalitis-equina-documento>; consultado marzo 2024.