

## ¿Qué hacer en Atención Secundaria y Terciaria de Salud?

# ¿Cuándo sospechar HANTAVIRUS?

### Frente a la siguiente situación

#### Síntomas

En personas previamente sanas que presentan:

- **Fiebre**
- Dolores musculares
- Cefalea
- Síntomas gastrointestinales



#### Antecedentes de Riesgo

- Residencia, excursiones o trabajo en áreas rurales
- Contacto con roedores silvestres, su orina y/o deposiciones
- Desmalezar
- Limpiar casas deshabitadas o bodegas
- Contacto con persona confirmada con Hantavirus (< 6 semanas)

### Solicite

- Hemograma ————— • Plaquetas < 150.000  
• Hematocrito elevado  
• Inmunoblastos >10%
- RX de Tórax ————— Presencia o no de Infiltrado Intersticial
- Prueba de Test Rápido para Hantavirus\*

\*Recomendados por el ISP

### ¿Qué hacer?

- Derive INMEDIATAMENTE a Hospital de referencia que cuente con UCI
- Tome muestra de sangre para confirmar diagnóstico
- Notifique INMEDIATAMENTE a la Autoridad Sanitaria Regional (SEREMI de Salud)
- Envíe muestra al ISP o laboratorios reconocidos por el ISP para confirmación\*\*

\*\*Instituto de Microbiología Clínica de la Universidad Austral de Chile (Valdivia)

\*\*Laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la Pontificia Universidad Católica (Santiago)

DIAGNÓSTICO	Se debe considerar que los anticuerpos IgM para hantavirus aparecen recién a finales del periodo prodrómico o inicio del periodo cardiopulmonar, por lo que un test rápido o ELISA negativo en esta etapa no descarta el diagnóstico, y el paciente debe mantenerse en observación. Los anticuerpos IgG son aún más tardíos.	C
	NO se recomienda realizar serología o test rápido a personas expuestas asintomáticas.	C
	Todo paciente con sospecha de Hanta debe ser trasladado lo más precozmente posible a un centro que cuente con Unidad de Paciente Crítico (UPC).	C

TRATAMIENTO	El tratamiento actual del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) se basa en la terapia de sostén circulatoria y respiratoria en UPC y puede requerir uso de Circulación Extracorpórea (ECMO) para evitar la muerte.	C
	Entre los signos de alarma de gravedad que se deben buscar en los sospechosos de Hantavirus se encuentran: Taquicardia, polipnea, hipotensión, Leucocitosis >20.000/ml, Hematocrito >45 %, Plaquetas < 50.000, Inmunoblastos >45 %, PH sanguíneo < 7,25 y lactato elevado (> 2mmol/l). Estos pacientes deben ser trasladados inmediatamente a un centro con UPC de alta complejidad.	C
	Se recomienda NO esperar a estabilizar al paciente previo al traslado debido al retraso que esto provocaría. Sumado a lo anterior existe el riesgo de sobrehidratar al paciente, incrementando el riesgo de muerte.	C
	Se debe evitar la sobrecarga de volumen, ya que la evidencia sugiere que un balance hídrico positivo se asocia a un incremento de la morbimortalidad de pacientes que desarrollan edema pulmonar por aumento de la permeabilidad vascular. No se recomienda el uso de diuréticos.	C
	Con respecto al uso de drogas vasoactivas se recomienda privilegiar el uso de Norepinefrina o Adrenalina.	C
	NO se recomienda el uso de Rivabirina en pacientes con SCPH ya que no existe evidencia que este antiviral produzca beneficios en estos pacientes.	A
	NO se recomienda el uso de corticoides endovenosos en dosis altas ya que no existe evidencia de que su uso mejore el desenlace del SCPH.	A

SEGUIMIENTO	Se recomienda el seguimiento posterior al alta de a lo menos 6 meses de los pacientes con SCPH, por posibles secuelas como algunas reportadas en diferentes estudios: Oculares, auditivas, renales, respiratorias, de Salud mental, entre otras.	C
-------------	--	---

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA DE SALUD

La enfermedad causada por hantavirus o hantaviriosis surgió en Chile a mediados de la década del 90 y desde entonces ha evolucionado como un problema emergente de salud pública.

Clínicamente se describen dos síndromes causados por hantavirus: aquellos del Viejo Mundo (Asia y Europa) que producen la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y los del Nuevo Mundo que causan el síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH). El SCPH ha sido identificado solamente en el continente americano o en viajeros que han visitado este continente.

En 1993 se produjo al suroeste de los Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A), un brote de una enfermedad caracterizada por insuficiencia respiratoria de rápida progresión y elevada letalidad en adultos jóvenes, cuya investigación etiológica permitió identificar un nuevo hantavirus, que fue denominado "virus Sin Nombre". En Sudamérica, los primeros casos de SCPH se produjeron en Argentina y Brasil en 1993 y 1994, respectivamente. En 1995 ocurrió un brote en la provincia de Río Negro, en la Patagonia Argentina, identificándose un nuevo tipo de hantavirus al que se denominó virus Andes, y posteriormente se estableció que su reservorio natural es el ratón de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*). Este roedor tiene un área de distribución geográfica en Chile desde el extremo sur del desierto de Atacama hasta la Región de Magallanes. Fenómenos como el florecimiento de la Quila y el Coligue (u otras especies de la familia de las bambusáceas), y el aumento de la pluviosidad favorece mayor disponibilidad de alimento y, consecuentemente aumenta la población de roedores, lo cual condiciona un mayor riesgo de exposición humana y por ende se incrementa el riesgo de brotes epidémicos. Otros factores ambientales que podrían afectar la densidad poblacional o provocar desplazamientos del roedor que aumenten el riesgo de infección, son incendios forestales, sequías, inundaciones, movimientos telúricos, actividad volcánica, deforestaciones, cambios en el uso de suelo, construcción de viviendas en áreas de transición rural-silvestre, construcción de caminos u otras obras de gran magnitud. Estos factores deben ser considerados en la planificación y ejecución de actividades de vigilancia, prevención y control.

Si bien en Chile, el primer caso publicado fue de un paciente fallecido en Coyhaique la navidad del año 1996, el primer caso de SCPH fue diagnosticado en 1995. Sin embargo, se demostró la presencia de anticuerpos contra hantavirus en pacientes de la ciudad de Valdivia que sobrevivieron en 1993 a una neumonía atípica y posteriormente, otros estudios identificaron casos retrospectivos desde el año 1975.

El agente etiológico es un virus ARN del género hantavirus, perteneciente a la familia *Bunyaviridae*.

El modo de transmisión más importante es por inhalación de aerosoles provenientes de las heces, orina y saliva de roedores portadores. Otras posibles vías de inoculación son las mucosas (conjuntival, nasal o bucal), mediante el contacto de las manos contaminadas con el virus, por contacto íntimo o estrecho con un paciente especialmente durante la fase prodrómica. Excepcionalmente, puede ad-

quirirse la infección por ingestión de alimentos o agua contaminada con secreciones infectadas o por la mordedura del roedor.

El período de incubación es difícil de precisar, aunque frecuentemente fluctúa entre 1 y 3 semanas, con un rango de 7 a 45 días. En estudios nacionales se ha concluido que, en personas en las cuales ha sido posible establecer con mayor exactitud el momento de exposición al virus, el potencial período de incubación máximo fue de 11 a 39 días y el mínimo, de 7 a 32 días, con una mediana de 18 días (rango: 8-34 días). Sin embargo, han ocurrido casos de SCPH a los 40-45 días post exposición.

El período de transmisibilidad es desconocido. Estudios de aislamiento viral realizados por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) sugieren que los días de mayor viremia en seres humanos serían los previos al inicio de los síntomas.

El análisis de la situación epidemiológica del hantavirus demuestra que es una enfermedad endémica de tipo estacional, que en algunas ocasiones se presenta como conglomerados de casos (*clusters*).

En 1996, a raíz del estudio molecular y ecológico de un brote ocurrido en la localidad de El Bolsón, Argentina, y que involucró cerca de 20 casos, se planteó por primera vez la evidencia epidemiológica y virológica de transmisión persona a persona, considerándose este mecanismo como excepcional. Posteriormente, se han informado otras instancias en que ha ocurrido transmisión entre humanos. Sin embargo, no se ha establecido la vía exacta de transmisión.

En Chile existe evidencia epidemiológica y virológica que sugiere este tipo de transmisión en algunos brotes familiares, correspondiendo a una situación de muy baja frecuencia y que afecta, principalmente, a la pareja del caso índice. No existe evidencia en nuestro país de transmisión nosocomial<sup>x</sup>.

La enfermedad por hantavirus puede ser una enfermedad profesional, en circunstancias que la exposición al virus se produzca como consecuencia de actividades laborales y así es considerada en la legislación chilena (Artículo N° 18, D.S. N° 109, de 1968).

## **EPIDEMIOLOGÍA: Situación en Chile<sup>i</sup>**

### **Incidencia**

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

Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2003, la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus Andes a nivel nacional es muy baja (0,3%), siendo 7 veces mayor en las áreas rurales (1,10%) en comparación con las urbanas (0,14%)<sup>ii</sup>.

Desde 1993 a la semana epidemiológica 12 del año 2013 se han confirmado 811 casos de SCPH (rango de 67-35 casos anuales en últimos 10 años), afectando principalmente a hombres jóvenes. El promedio de edad de los casos es de 33 años (rango de un mes a 80 años). Los menores de 15 años representan el 11,4% del total de casos.

- En recintos cerrados en que exista acumulación de polvo, antes de limpiar, se debe rociar o aspersar una solución de detergente y/o desinfectante, para evitar la formación de aerosoles. Las superficies de muebles, closet, mesas y similares, deben ser limpiadas con un paño humedecido en solución desinfectante.
- Los alimentos, materiales u otros elementos con evidencias de haber sido contaminados por roedores, deben ser eliminados en doble bolsa plástica, previo rociamiento con solución desinfectante. La disposición final deberá ser por enterramiento, a no menos de 60 cm. de profundidad, o por incineración.
- Previo a la manipulación de roedores muertos, sus desechos o nidos, éstos deben ser rociados con abundante solución desinfectante. Luego deben ser colocados en doble bolsa plástica y eliminados como residuo domiciliario común (disposición municipal, en su defecto, enterrados o incinerados).

### b) Contactos de Enfermos de Hantavirus

El periodo de incubación de la infección por Hantavirus por virus Andes, según estudios realizados en nuestro país es de 7 a 39 días. Es por esto que **con el objeto de detectar oportunamente la aparición de síntomas sugerentes de infección por hantavirus se deberá realizar un seguimiento clínico a los expuestos o contactos de un caso sospechoso o confirmado, por un período de 4 a 6 semanas**<sup>iii</sup>. De los contactos de un caso de Hantavirus confirmado el riesgo es mayor entre parejas sexuales. Entre los contactos familiares que desarrollaron SCPH, la viremia precedió a la aparición de los síntomas y la aparición de anticuerpos contra hantavirus por hasta 2 semanas. Se ha planteado que es probable que la transmisión de gotitas o por el aire, sea un modo ineficiente de transmisión de persona a persona. Sin embargo, este modo de transmisión no puede ser completamente descartado<sup>viii,ix</sup>. (Nivel de Evidencia 3).

### PERSONAL DE SALUD ASISTENCIAL

Algunos estudios han demostrado transmisión entre humanos, correspondiendo a una situación de muy baja frecuencia y afectando principalmente a la pareja del caso índice. El período de mayor transmisibilidad en estos casos ocurriría durante la fase prodrómica y antes de la aparición de los síntomas y esta evidencia ha sido documentada a través de estudios de seguimiento de la pareja del caso de hantavirus. En el caso índice se ha demostrado la presencia del virus hasta 15 días antes del inicio de la sintomatología y de la aparición de anticuerpos específicos<sup>iii,iv</sup> (Nivel de Evidencia 3).

Estudios de seroprevalencia de contactos con enfermo de Hantavirus realizados en el país muestran entre los contactos familiares una seroprevalencia de anticuerpos IgG contra el virus Andes de 1,9% (95% intervalo de confianza 0.34–6.3%) y 0,0% (IC del 95% 0–3.2%) entre los trabajadores de la salud. Estos datos específicos de una región del país, sugieren que no hay evidencia de transmisión nosocomial del virus Andes<sup>xi</sup>. (Nivel de Evidencia 3).

Según la evidencia disponible el personal de salud que atiende los casos de Hantavirus no constituiría un grupo de riesgo. Se ha realizado seguimiento de laboratorio a profesionales que accidentalmente se expusieron a sangre y fluidos de los pacientes, resultando negativos. También, se han efectuado al

menos dos estudios en personal asistencial, resultando la prevalencia de anticuerpos similar o menor a la de la población general. Pese a lo anterior en el país existe una experiencia (brote de Hospital de Corral año 2011, en vías de publicarse) donde existirían fuertes sospechas de contagio de un funcionario de salud que colaboró en la atención de un paciente. Por lo anterior el personal de salud debe ser capacitado en relación a los mecanismos de transmisión y características de la enfermedad.

Los elementos de prevención y control a implementar en el personal de salud corresponden a las Precauciones Estándar más precauciones de gotitas. En ellas se establecen medidas que deben cumplirse en la atención de cualquier paciente, independiente de su diagnóstico conocido o presuntivo, básicamente<sup>xii</sup>. (Nivel de Evidencia 4):

- Si hay disponibilidad de cama con aislamiento, se recomienda utilizarlo al menos los primeros 7 días desde su ingreso o hasta que el paciente esté sintomático.
- De no tener camas en aislamiento, los pacientes pueden ser hospitalizados en cualquier tipo de salas, resguardando al menos 1 metro de separación entre pacientes y con cortina. La ubicación de los pacientes será de acuerdo a sus necesidades de atención (sala común, Cuidados Intermedios, UCI, otra).
- En caso de traslado del paciente éste debe usar mascarilla quirúrgica si la resiste.
- Toda la sangre y fluidos corporales deben ser manejados con guantes.
- Uso de mascarillas de tipo quirúrgico y protección ocular, si por el tipo de procedimiento o atención se prevén salpicaduras en la cara. El uso de antiparras o escudos faciales transparentes son adecuados.
- Uso de delantal, si se prevén salpicaduras en la ropa durante los procedimientos.
- Lavado de manos antes y después de tocar a los pacientes.
- No recapsular agujas y eliminar inmediatamente termine su uso en un recipiente cercano al sitio donde se está realizando el procedimiento.
- Eliminar el material cortopunzante en envases impermeables resistentes a las punciones.
- Mantener los procesos habituales de desinfección de ambiente, no hay indicación de medidas de desinfección distintas.

Estas medidas deben aplicarse en forma íntegra en la atención de pacientes en el ámbito hospitalario, ambulatorio, en el área rural y en los traslados de los pacientes. Por ello, se garantizará el acceso a los medios de protección indicados (guantes, mascarillas, pechera y antiparras) al personal que realiza rondas rurales, traslado de pacientes y al personal que realiza autopsias.

## Recomendaciones

	RECOMENDACIÓN	GRADO
PREVENCIÓN	Difundir en la población las medidas tendientes a disminuir los riesgos ambientales para de este modo evitar el contacto del hombre con los roedores y sus excretas.	C
	Realizar seguimiento de contactos/expuestos en forma estrecha, a los cuáles se les deberá realizar seguimiento clínico y epidemiológico considerando el periodo de incubación máximo (6 semanas).	C
	El Personal de Salud deberá aplicar las Precauciones Estándares más precauciones con gotitas en todos los casos sospechosos de infección por virus Hanta. Tiempo sugerido de 7 días desde el ingreso o mientras que el paciente esté sintomático.	C

### 3.2 CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

¿Qué antecedentes, signos y síntomas hacen sospechar de un caso de Hantavirus pediátrico y adulto?

¿Cuáles son los métodos diagnósticos recomendados para diagnosticar y confirmar Hantavirus?, ¿Qué consideraciones hay que tener para el diagnóstico y confirmación en los Contactos del caso índice?

¿Cómo se identifican los signos de alarma de gravedad de infección por Hantavirus?

¿A qué pacientes se recomienda el traslado establecimiento con UCI?

#### SOSPECHA DIAGNÓSTICA

Se debe sospechar de la infección por Hanta cuando existe uno o más de los siguientes antecedentes: residencia o visitas a sectores rurales; Contactos con roedores silvestres y haber efectuado actividades de riesgo como desmalezar, limpieza de casas deshabitadas, entre otras en las últimas 6 semanas.

Sumado a los antecedentes anteriores, la presencia de a lo menos 2 de los siguientes signos y síntomas <sup>III,IV,VI,XIII,XIV,XV,XVI,XVII</sup>. (Nivel de Evidencia 3):

- Presencia de **fiebre**, cefalea y mialgias con o sin síntomas gastrointestinales.
- **Trombocitopenia < 150.000 mm<sup>3</sup>**, presencia de inmunoblastos (linfocitos atípicos) > 10%, recuento de leucocitos con desviación a izquierda y/o hemoconcentración.
- Radiografía de tórax normal o con infiltrado intersticial uni o bilateral.

*\*Considerar que en el caso de los niños la especificidad del diagnóstico clínico disminuye.*

La sospecha de infección por Hantavirus debe ser considerado una Emergencia por su rápida evolución a estados de gravedad extremo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por hantavirus puede presentarse como inaparente (enfermedad subclínica) o llegar hasta la manifestación más grave, que es el SCPH.

El SCPH es una enfermedad infecciosa aguda de alta letalidad que evoluciona en tres fases: *prodrómica*, *cardiopulmonar* y *convalecencia*<sup>vii</sup> (Nivel de Evidencia 4):

- **Fase prodrómica:** se extiende entre 1 y 6 días. Los síntomas son inespecíficos. Fiebre, mialgias, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, artralgias. El hemograma es el examen de laboratorio más útil en esta etapa al evidenciar la trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 150.000 por mm<sup>3</sup>), leucocitosis, aparición de inmunoblastos y VHS normal o discretamente elevada. La radiografía de tórax puede ser normal o infiltrados intersticiales.
- **Fase cardiopulmonar:** a la fase prodrómica le sigue la cardiopulmonar con aparición brusca de tos, dificultad respiratoria (disnea) e inestabilidad hemodinámica (hipotensión) secundarios al compromiso de la permeabilidad capilar que afecta predominantemente al pulmón. La falla respiratoria y el compromiso circulatorio pueden evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria severa y a un shock cardiogénico refractario, con desenlace fatal en aproximadamente un 30 - 40% de los pacientes. Los pacientes que fallecen lo hacen habitualmente en las primeras 24-48 horas de iniciada esta fase.
- **Fase de convalecencia:** los sujetos que sobreviven la fase de SCPH inician la fase de convalecencia, durante la cual se produce una recuperación completa de la función pulmonar y hemodinámica. Esta fase puede ser extensa, 3 meses, por lo que es importante en caso de que la enfermedad sea de origen laboral.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>xviii</sup> (NIVEL DE EVIDENCIA 4)

Depende de la fase en la que se encuentre el paciente. Si está cursando la fase prodrómica, el diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con estados virales inespecíficos o síndromes febriles sin foco evidente. En el caso de la fase cardiopulmonar, en la que el compromiso cardíaco y pulmonar ya está establecido, debe efectuarse principalmente con aquellas patologías que cursan con insuficiencia respiratoria aguda.

Las siguientes patologías se presentan como diagnóstico diferencial tanto en la fase prodrómica como en la fase cardiopulmonar del SCPH en pacientes inmunocompetentes:

- **Neumonía por Influenza:** esta patología suele ocurrir en brotes durante el invierno y tiene mayor cantidad de síntomas y signos respiratorios de vía aérea superior como tos, odinofagia, coriza y conjuntivitis. La confirmación diagnóstica se hace mediante técnica de inmunofluorescencia.
- **Insuficiencia cardíaca:** en este caso habrá antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad reumática, arteriosclerosis coronaria o valvulopatías. Su presentación clínica incluye disnea que puede ser leve, moderada o grave, tos, edema de extremidades y/o congestión venosa. La radiología puede mostrar cardiomegalia, edema pulmonar de distribución en alas de mariposa y/o efusión pleural.



- **Abdomen agudo:** suele tener como síntoma eje el dolor abdominal y los signos de irritación peritoneal. Aunque el dolor es un síntoma frecuente de la fase prodrómica del SCPH, en el abdomen agudo éste suele ser mucho más continuo en el tiempo y no existe hemoconcentración ni trombocitopenia en el hemograma.
- **Pielonefritis aguda:** presenta fiebre alta, aumento de la VHS y dolor lumbar persistente que puede acompañarse de alteraciones del sedimento urinario. No se acompaña de trombocitopenia ni alteraciones radiológicas.
- **Fiebre tifoidea:** presenta fiebre alta (40°C - 41°C) de manera persistente, fundamentalmente vespertina, constipación y bradicardia relativa. Puede haber roséolas tíficas. El hemograma muestra leucopenia y ausencia de trombocitopenia. El diagnóstico se hace por hemocultivos con desarrollo de *Salmonella* Thypi o Paratyphi.
- **Sepsis y shock séptico de otra causa:** fiebre alta, signos de *shock*, se debe descartar foco específico.
- **Rickettsiosis:** presencia de rash máculo-papular, que puede evolucionar hacia pápulas hemorrágicas que no desaparecen frente a la compresión. En el hemograma, el recuento leucocitario suele estar normal. El diagnóstico se apoya con la presencia de la escara de inoculación (mordedura de garrapata). Puede haber compromiso multisistémico con edema pulmonar. El diagnóstico de laboratorio es de alta complejidad e involucra técnicas serológicas como moleculares en centros de referencia.
- **Psitacosis:** enfermedad caracterizada por fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia, tos y mialgias. El diagnóstico se realiza por detección serológica a través de diversas técnicas que incluyen la búsqueda de anticuerpos contra *C. psittaci* por fijación del complemento (FC) o microinmunofluorescencia (MIF) o presencia de anticuerpos IgM contra *C. psittaci*.
- **Triquinosis:** se caracteriza por fiebre, signos oculopalpebrales, mialgias y eosinofilia elevada en la mayoría de los casos. La detección de anticuerpos circulantes para certificar el diagnóstico, es tardía, un mes o más después del consumo de la carne posiblemente infectada. La eosinofilia es el hallazgo e indicador de laboratorio más temprano y característico de la Triquinosis.
- **Meningococcemia:** cursa como una enfermedad febril aguda, que puede acompañarse de erupción petequeal y leucocitosis. El diagnóstico se confirma mediante hemocultivos con desarrollo de *Neisseria meningitidis*.
- **Neumonía atípica grave:** especialmente *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. El hemograma es el examen de laboratorio de mayor utilidad en el diagnóstico precoz del SCPH, considerando que 87% de los pacientes tiene hemoconcentración, leucocitosis y plaquetopenia. Estos hallazgos son extremadamente infrecuentes en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El diagnóstico definitivo de NAC, causada por agentes atípicos debe ser confirmada por exámenes serológicos o moleculares.

La infección pulmonar por *M.pneumoniae* y *C.pneumoniae* precedida frecuentemente de síntomas generales y respiratorios altos, tales como: cefalea, mialgias, odinofagia, otalgia, disfonía, entre otros, así como síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos o diarrea. Estos síntomas prodrómicos pueden prolongarse por siete hasta más de 15 días. Los pródromos del SCPH: fiebre, mialgias intensas, dolor lumbar, cefalea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, entre otros,

son muy similares a aquellos que ocurren en la infección por agentes atípicos. Sin embargo, éstos duran en promedio cuatro días y como máximo 15 días.

- **Leptospirosis:** la fase hemorrágica pulmonar cursa escasamente con ictericia o nefropatía o manifestaciones hemorrágicas en otros tejidos. El diagnóstico de laboratorio es realizado por técnicas de tamizaje por inmunoensayo y confirmadas por aglutinación microscópica (MAT)<sup>XIX</sup> (Nivel de Evidencia 3).

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS<sup>VII</sup> (NIVEL DE EVIDENCIA 4)

Las técnicas de laboratorio para confirmar la Infección por Hantavirus se realizan en:

- Instituto de Salud Pública de Chile (ISP),
- Instituto de Microbiología Clínica de la Universidad Austral de Chile (Valdivia)
- Laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la Pontificia Universidad Católica (Santiago).

El Instituto de Salud Pública (ISP), es el Laboratorio de Referencia Nacional, por lo cual toda muestra positiva Hantavirus confirmada en dichos laboratorios, debe ser enviada al ISP para su tipificación molecular.

**Serología:** detección de anticuerpos IgM de captura e IgG específicos contra hantavirus presentes en la sangre o suero. La detección de IgM con antígenos elaborados por el CDC (USA) o Instituto Malbrán (Argentina), en la sangre, permite confirmar un caso de Infección por Hantavirus.

**Transcripción reversa acoplada con Reacción de Polimerasa en Cadena (RT-PCR):** detección del material genético viral en células blancas infectadas en sangre y tejidos (pulmón). Esta técnica realizada en células sanguíneas es de alta sensibilidad en el diagnóstico durante la fase aguda de la enfermedad, como también en la fase prodrómica, cuando la detección de inmunoglobulinas específicas es todavía negativa.

**Inmunohistoquímica:** detección de antígenos virales en células infectadas presentes en tejido pulmonar. Esta técnica la realiza el CDC de Atlanta y sólo se utiliza para casos de estudios retrospectivos donde sólo se disponga de tejidos fijados en formalina.

**Técnicas diagnóstico rápido:** El Instituto de Salud Pública ha verificado la conformidad de 2 kits comerciales para el diagnóstico presuntivo de infección aguda por hantavirus a través de la detección de anticuerpo IgM. Los kits verificados y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla<sup>XX</sup>:

	NOMBRE ENSAYO	N CATÁLOGO	TIPO DE ENSAYO	ANTÍGENO	S	E
A	REAGENA POC PUUMALA IGM	REF 114001	INMUNOCROMATOGRAFÍA	PUUMALA	82,6%	95,7%
B	ANTI HANTAVIRUS POOL 2 AMERICA IgM	EL 278h- 9601-2M	ELISA DIRECTA	ANDES Y VSN	100%	96,2%

Se recomienda a los laboratorios locales, disponer de un test rápido recomendado por el ISP para el diagnóstico presuntivo. Todas las muestras de los casos sospechosos de Hanta deben ser enviadas al ISP o laboratorios reconocidos por el ISP para confirmación, cualquiera sea el resultado de exámenes a nivel local.

No se recomienda realizar serología o test rápido a personas expuestas asintomáticas.

## CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR HANTAVIRUS

### Enfermedad leve por hantavirus

Se describe en aquellas personas que siendo previamente sanas, presentan un cuadro febril que se caracteriza por síntomas inespecíficos: cefalea, mialgias, calofríos, con o sin síntomas gastrointestinales, que evolucionan sin complicaciones pulmonares (sin requerimientos de O<sub>2</sub> y con radiografía de tórax normal) y que, además, tienen el antecedente de exposición a situaciones de riesgo o de contacto con roedores silvestres.

Desde que se modificó la circular de vigilancia en diciembre del 2001, donde se incorpora la definición de enfermedad leve, 5.3% de los casos de por hantaviriosis corresponde a esta forma clínica<sup>XVIII</sup> (Nivel de Evidencia 4).

### Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH)

La fase cardiopulmonar se caracteriza por aparición brusca de tos, dificultad respiratoria (disnea) e inestabilidad hemodinámica (hipotensión arterial). Estos síntomas y signos traducen la fisiopatología de esta etapa en que la respuesta del hospedero es muy importante: las citoquinas y otros mediadores actúan sobre el endotelio vascular de la membrana alveolo-capilar y probablemente en el miocardio y en otros órganos, desencadenando los mecanismos que llevan a un aumento dramático de permeabilidad vascular, falla cardíaca, *shock* y eventualmente la muerte.

### Síntomas

Entre los síntomas y signos de esta fase se encuentra: Taquicardia, Taquipnea/Disnea, Tos seca, fiebre, hipotensión arterial PAM < 90, hemorragias y broncorrea serosa. Además de los síntomas *cardio-respiratorios*, puede haber *hemorragias, compromiso renal y neurológico*<sup>XVIII</sup> (Nivel de Evidencia 4).

### Compromiso cardio-respiratorio

Desde el punto de vista cardiovascular, los pacientes evolucionan de tres formas:

- **Grupo 1 (Leve):** Pacientes que no presentan hipotensión en toda su evolución.
- **Grupo 2 (Moderado):** Pacientes que caen en *shock* (presión arterial media < 70 mmHg), pero que responden rápidamente al uso de fármacos vasoactivos, logrando sobrevivir.
- **Grupo 3 (Severo):** Pacientes que desarrollan *shock* y que, pese a tener una respuesta inicial al uso de fármacos vasoactivos, se mantienen inestables y tienen alto riesgo de fallecer. Desde el punto de vista respiratorio, se debe evaluar el requerimiento de oxigenoterapia, debido a que algunos pacientes presentan cierto grado de insuficiencia respiratoria aguda. En algunos casos (grupos 2 y 3), esta insuficiencia respiratoria puede evolucionar hacia el síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA), en un plazo de 4 a 10 horas, necesitar conexión a ventilación mecánica (VM) y manejo enérgico para el soporte de órganos y sistemas. El 77% de los pacientes que requieren VM o ECMO (siglas en inglés para la "oxigenación por membrana extracorpórea"), fallecen.

Los pacientes que fallecen, previamente experimentan todas las alteraciones del SDRA grave: empeoramiento progresivo de la hipoxemia, acidosis no compensada y retención de anhídrido carbónico.

El compromiso cardiovascular rápidamente progresivo es lo que determina la muerte en el SCPH. En los casos de *shock* grave la conexión precoz a ECMO en un centro con experiencia puede disminuir en 50% la muerte de estos casos, y la selección del tipo de circuito (bypass veno-arterial). El ECMO veno-venoso no está indicado en este tipo de pacientes<sup>xviii</sup> (Nivel de Evidencia 4).

### Trastornos hemorrágicos, renales y neurológicos<sup>xviii</sup> (Nivel de Evidencia 4)

#### Manifestaciones hemorrágicas

A diferencia de los cuadros clínicos de la fase cardiopulmonar del SCPH descritos en E.U.A., cuyo agente causal es el virus "Sin Nombre", una proporción variable de los pacientes chilenos, presentó algún tipo de hemorragia externa y compromiso renal.

La hematuria, púrpura petequiral y hemorragias en sitios punción son los trastornos más frecuentes.

#### Manifestaciones renales

Un 29% de los pacientes de Coyhaique cursó con alza de la creatinemia sobre 1,5 mg/dl; 24% de los pacientes de Osorno y Puerto Montt tuvo creatinemia > 2 mg/dl; 48% de los pacientes de Temuco presentó creatinemia > 1,2 a 10,4 mg/dl y 50% en los casos de Concepción.

En los distintos centros, un porcentaje bajo de pacientes requirió hemodiálisis. En Temuco 5.6% (54 casos); en los pacientes estudiados en el protocolo de metilprednisolona por el programa Hantavirus, correspondió a un 7% (43 casos)<sup>xxi</sup> (Nivel de Evidencia 3).

### **Manifestaciones neurológicas**

En algunos pacientes se han observado manifestaciones neurológicas, las que pueden aparecer tanto en la fase prodrómica del SCPH, en forma de una meningitis aséptica, como en la fase cardiopulmonar, incluyendo en esta última la resistencia a la sedación y relajación. En la fase de recuperación pueden existir trastornos visuales (no atribuibles a la hipoxemia), hipoacusia sensorio-neural, bradipsiquia, y debilidad muscular extrema, traduciendo esto último, un componente miopático. Ha habido casos de complicaciones por sangramientos intracraneanos o intramedulares.

Entre otros trastornos neurológicos tardíos, en niños se ha observado el olvido de la escritura y de los números.

### **Laboratorio**

La presencia de tos y las alteraciones de laboratorio que traducen compromiso renal, hepático, de coagulación y muscular, marcan el inicio de la fase cardiopulmonar en el SCPH. Las alteraciones que se pueden encontrar en la fase cardiopulmonar son: hipoprotrombinemia, aumento TTPK, aumento de creatinemia, aumento LDH, aumento CPK, aumento SGPT y SGOT, hiponatremia, aumento de amilase-mia.

### **Radiología**

Al inicio de la fase cardiopulmonar puede haber signos de edema intersticial bilateral leve a moderado (edema pulmonar no cardiogénico con conservación de la forma y el tamaño de la silueta cardíaca), en el que se visualizan las líneas B de Kerley. La aparición de estas líneas en el pulmón traduce un edema intersticial inicial y preceden el edema alveolar. El infiltrado inicial progresa hacia un mayor compromiso con el desarrollo de edema alveolar, incluso en algunos casos se produce efusión pleural.

## **TRASLADO DE PACIENTES<sup>xxii</sup>**

### **(Nivel de Evidencia 4)**

La evolución catastrófica del SCPH suele ser extremadamente rápida y difícil de predecir. Si el paciente se encuentra en un centro hospitalario de baja complejidad o en una zona rural apartada, se recomienda el traslado precoz a un centro que cuente con UCI. El traslado deberá efectuarse con personal y equipamiento según la gravedad del paciente aplicando Precauciones Estándares y las Precauciones Universales con Sangre y Fluidos Corporales (Circular 46, 15 de septiembre de 1998).

Antes del traslado, de acuerdo a la evaluación médica, se decidirá la intubación y el uso de DVA (Drogas Vasoactivas), evitando la administración de fluidos intravenosos.

El centro que recibe al paciente deberá contar con personal y tecnología adecuada (radiología y laboratorio disponible 24 horas, ventilación mecánica, monitoreo hemodinámico avanzado y banco de sangre). Es fundamental la coordinación previa con el centro asistencial terciario para confirmar la disponibilidad de cama UCI y ventilación mecánica (VM).

Los pacientes con síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) que responden inicialmente al soporte con VM y DVA (grupo 2) son indistinguibles de los que se tornan refractarios a este soporte y fallecen (grupo 3).

### Factores involucrados en la seguridad del transporte

La evolución natural, impredecible y muchas veces catastrófica, dificulta aún más el traslado y empeora el pronóstico. Por lo anterior recomendamos NO postergar el traslado y considerar los siguientes puntos:

- Traslado precoz.
- Traslado a una UCI con disponibilidad de ventilador mecánico y monitoreo hemodinámico avanzado.
- Coordinación previa con el centro asistencial terciario.
- En caso de inestabilidad hemodinámica, privilegiar el uso de DVA evitando el uso de fluidos intravenosos; considere intubar, sedar y relajar al paciente antes del traslado.
- En caso de apremio respiratorio y/o requerimiento de  $FiO_2 \geq 50\%$ , intubar, sedar y relajar al paciente antes del traslado. Si no se cuenta con ventilador mecánico de transporte, usar balón de ventilación manual con válvula de PEEP.
- El traslado de pacientes intubados y/o con necesidad de DVA requiere una unidad medicalizada de alta complejidad.

Se recomienda NO esperar a estabilizar al paciente previo al traslado debido al retraso que esto provocaría. Sumado a lo anterior existe el riesgo de sobrehidratar al paciente incrementando el riesgo de muerte<sup>xviii,xxv,xxiii</sup> (Nivel de Evidencia 3).

### Recomendaciones

DIAGNÓSTICO	La sospecha de infección por Hantavirus debe ser considerado una Emergencia por su rápida evolución a estados de gravedad extremo.	C
	Se debe sospechar de infección por Hantavirus en: Persona que presenta fiebre, mialgias, cefalea, síntomas gastrointestinales con trombocitopenia que puede o no tener Radiografía de tórax con infiltrados intersticiales y que tiene antecedentes de actividades de riesgo o exposición a roedores silvestres en las 6 semanas previas al inicio de los síntomas o contacto con un caso confirmado de Hantavirus dentro del mismo periodo. Considerar que en el caso de los niños la especificidad del diagnóstico clínico disminuye.	C
	Se recomienda a los laboratorios locales, disponer de un test rápido recomendado por el ISP para el diagnóstico presuntivo. Todas las muestras de los casos sospechosos de Hanta deben ser enviadas al ISP o laboratorios reconocidos por el ISP para confirmación, cualquiera sea el resultado de exámenes a nivel local.	C
	Se debe considerar que los anticuerpos IgM para hantavirus aparecen recién a finales del periodo prodrómico o inicio del periodo cardiopulmonar, por lo que un test rápido o ELISA negativo en esta etapa no descarta el diagnóstico, y el paciente debe mantenerse en observación. Los anticuerpos IgG son aún más tardíos.	C

	NO se recomienda realizar serología o test rápido a personas expuestas asintomáticas.	C
	Todo paciente con sospecha de Hanta debe ser trasladado lo más precozmente posible a un centro que cuente con Unidad de Paciente Crítico (UPC).	C

### 3.3 TRATAMIENTO

¿Cuál es el tratamiento de elección según el grado de compromiso de la infección por Hantavirus?

¿Cuándo y a quién se recomienda ventilación mecánica?

¿Cuándo y a quién se recomienda el uso de circulación extracorpórea?

¿Cuándo y a quién se recomienda el uso de drogas vasoactivas?

¿Cómo se maneja la administración de fluidos corporales?

¿Se recomienda el uso de corticoides?

¿Se recomienda el uso de antivirales?

#### MONITOREO INICIAL DEL PACIENTE

Aunque existen diversas expresiones clínicas de la infección por hantavirus todos los casos deben considerarse inicialmente como potencialmente grave debido a la rapidez de la evolución entre las distintas fases.

Frente a la sospecha de una infección por hantavirus, se debe trasladar de inmediato al paciente a un centro hospitalario de alta complejidad que cuente con una UPC. El traslado a un centro con UPC debe ser considerado una emergencia aunque el paciente se encuentre en buenas condiciones. El tratamiento actual del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus se basa en la terapia de sostén circulatoria y respiratoria en Unidades de Paciente Crítico (UPC) y puede requerir uso de circulación Extracorpórea (ECMO) para evitar la muerte<sup>xviii,xxv,xxviii</sup>. (Nivel de Evidencia 3).

Se debe monitorear en forma estricta al paciente en una unidad de paciente crítico, incluyendo la saturación de O<sub>2</sub>, para oxigenoterapia precoz. Se recomienda el uso de oxigenoterapia, para obtener una saturación arterial de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>) >90%. Evitar la sobrecarga de volumen y vigilar la evolución de sus parámetros hemodinámicos y ventilatorios<sup>xviii,xxv</sup>. (Nivel de Evidencia 3).

Se debe monitorear:

- Monitoreo electrocardiográfico continuo
- Presión arterial idealmente invasiva
- Oximetría de pulso y frecuencia respiratoria

- Diuresis. Se recomienda aceptar la oliguria y evitar la administración de fluidos para incrementar la diuresis.
- Gases en sangre arterial (GSA) y lactato cada 12 horas o más frecuentemente según evolución clínica.
- Además es conveniente seguir la evolución diaria de la función renal (BUN, creatinemia) y de la coagulación (protrombina, TTPK y recuento de plaquetas).
- Radiografía de torax diaria

Entre los signos de alarma de gravedad que se deben buscar en los sospechosos de Hantavirus se encuentra:

SIGNOS DE ALARMA DE GRAVEDAD	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquicardia</li> <li>• Polipnea</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Leucocitosis &gt; 20.000/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematocrito &gt; 45%</li> <li>• Plaquetas &lt; 50.000</li> <li>• Inmunoblastos &gt; 45%</li> <li>• Ph sanguíneo &lt; 7,25</li> <li>• Lactato elevado (&gt; 2 mmol/l)</li> </ul>

En estos pacientes se recomienda<sup>xviii,xxv,xxvi,xxvii</sup>. (Nivel de Evidencia 3):

- Manejo agresivo de la insuficiencia respiratoria aguda.
- Indicación de intubación y soporte ventilatorio precoz
- Manejo de Shock
- Considerar que algunos pacientes podrían requerir ECMO

### **VENTILACIÓN MECÁNICA (VM)<sup>xviii,xxv,xxvii</sup> (NIVEL DE EVIDENCIA 3).**

La VM tiene por objeto no sólo sostener el intercambio de gases, sino que también aliviar el trabajo respiratorio. Además de permitir un mejor control de la oxigenación y la remoción de CO<sub>2</sub>, disminuye el consumo de oxígeno de la musculatura respiratoria. Esto resulta en una redistribución del flujo sanguíneo desde la musculatura respiratoria al corazón, cerebro y territorio esplácnico. Por tanto la VM es un pilar terapéutico en el manejo del shock y/o la falla respiratoria. Como cualquier intervención, la VM no está exenta de efectos adversos. Los más importantes son la depresión hemodinámica y el potencial de infringir daño al tejido pulmonar. La depresión hemodinámica es consecuencia de la reducción del retorno venoso y el aumento de la postcarga al ventrículo derecho producto del aumento de la presión intratorácica y del volumen pulmonar. La lesión pulmonar inducida por VM (VILI, del inglés ventilator induced lung injury) se debe al estrés mecánico y deformación excesiva del parénquima que a su vez gatilla una respuesta inflamatoria local y sistémica. Afortunadamente ambos efectos adversos se mitigan significativamente limitando el volumen corriente (6 ml/Kg de peso corporal predicho según estatura y sexo) y empleando niveles moderados de presión positiva de fin de espiración, PEEP. En pacientes ventilados por shock y/o falla respiratoria grave es fundamental, en la etapa inicial de estabilización, lograr un reposo respiratorio efectivo. Para ello es necesario el uso de bloqueo neuromuscular además de una sedoanalgesia apropiada<sup>xxx,xxxi</sup>.



## Indicación de intubación y ventilación mecánica

Considerando la progresión rápida e impredecible del SCPH y la concomitancia de falla respiratoria y circulatoria, el umbral para decidir la intubación es más bajo que en otras condiciones. El criterio puede ser exclusivamente circulatorio, con independencia de la oxigenación. En otras palabras, un paciente con sospecha de SCPH, hipotenso y con livideces o acidosis láctica debe ser intubado aún cuando su oximetría de pulso marque 100%.

Para decidir la intubación se deben considerar los siguientes elementos, que son esencialmente clínicos:

- Aumento del trabajo respiratorio
- Taquipnea > 35 rpm
- Uso de musculatura accesoria
- Respiración paradojal
- SaO<sub>2</sub> < 90% con fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) ≥ 50%.
- Confusión o agitación psicomotora, pues sugiere la presencia de hipoperfusión cerebral difusa.
- Hipoperfusión clínica: Livideces que se deben buscar dirigidamente en rodillas y abdomen. Llene capilar lento y cianosis en dedos y orfejos.
- Hipotensión refractaria a vasopresores: Presión arterial media (PAM) < 65 mmHg o presión arterial sistólica (PAS < 90 mmHg) a pesar de noradrenalina o adrenalina en dosis crecientes.
- Hiperlactatemia progresiva.
- Acidosis metabólica, aún cuando el pH sea normal (compensada).
- Antes de la intubación, se puede considerar la posibilidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), la cual debe ser realizada en UCI y evaluar la respuesta en un plazo máximo en dos horas. Las metas son además obtener una SaO<sub>2</sub> > 90%, aliviar el trabajo respiratorio y demostrar el descenso del lactato. Si durante este periodo de dos horas aumenta el requerimiento de FiO<sub>2</sub>, aparece agitación psicomotora, delirio, livideces, hipotensión o aumento del requerimiento de DVA se debe proceder a la intubación sin más demora.

La sumatoria de estos elementos como, por ejemplo, desaturación y livideces en rodillas, le dan más peso a la indicación de intubar.

## Algunas consideraciones prácticas en torno a la intubación de pacientes con SCPH

La intubación de pacientes con shock se puede asociar a profunda hipotensión y caída del débito cardiaco. En esta respuesta confluyen los efectos hemodinámicos directos de los inductores y opioides, la abolición súbita de la adrenergia endógena y la transición desde ventilación espontánea a presión negativa a VM presión positiva. Los inductores y opioides aumentan la capacitancia venosa, lo que disminuye el retorno venoso. Mientras la ventilación espontánea favorece el retorno venoso, la

ventilación pasiva a presión positiva lo dificulta y puede aumentar la postcarga ventricular derecha. El impacto hemodinámico peri-intubación es particularmente profundo en pacientes con depresión miocárdica y/o hipovolemia donde la circulación es sostenida por la adrenergia endógena y la bomba muscular respiratoria.

Por lo anterior recomendamos, además del manejo estándar, las siguientes precauciones para intubar a un paciente con SCPH:

- Asegurar al menos dos buenos accesos venosos periféricos.
- Instalar línea arterial antes de intubar.
- Administrar 250 ml de cristaloides como bolo rápido durante la inducción. **No administrar más de 500 ml de fluidos en total.**
- Tener una infusión de adrenalina o noradrenalina pasando a 0,05 µg/kg/min aun cuando el paciente esté normotenso. La elección de la adrenalina se explica más adelante en la sección de manejo hemodinámico, pero tiene que ver con la disfunción sistólica que caracteriza al SCPH.
- Tener una jeringa con adrenalina diluida 1 mg en 20 ml (50 µg/ml) preparada para usar como rescate con bolos de 1 ml en caso de hipotensión.
- Inducción con etomidato 20 mg bolo (0,3 mg/kg) y fentanilo 50–100 µg. Una vez que se confirma la capacidad de ventilar adecuadamente con el balón manual se recomienda emplear BNM (succinilcolina 1,5 mg/kg, habitualmente 100 mg en bolo).
- El etomidato es el inductor que provee la mayor estabilidad hemodinámica, pero inhibe transitoriamente la síntesis de esteroides endógenos. Para evitar la insuficiencia suprarrenal relativa se debe administrar hidrocortisona (100 mg c/8 h o 50 mg c/6 h) por 24 horas tras el uso de etomidato.
- Después de intubar se recomienda tomar una radiografía de tórax para controlar la posición del tubo endotraqueal, catéteres venosos centrales y evaluar la magnitud de los infiltrados radiológicos.

### Sedación y bloqueo neuromuscular<sup>xxxii,xxxiii,xxxiv</sup>

Considerando la estabilidad hemodinámica y la necesidad de mantener la VM por al menos por 48–72 horas, se recomienda una sedación en base a opiáceos (morfina o fentanilo) y benzodiacepinas (midazolam o lorazepam), privilegiando los opiáceos. Es recomendable administrar bolos al inicio (fentanilo 50–100 µg y midazolam 2,5–5 mg) y continuar con una infusión continua de ambas (habitualmente fentanilo 100–150 µg/hora y midazolam 3–5 mg/hora).

En un estudio aleatorizado controlado reciente de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el uso de bloqueo neuromuscular (BNM) por 48 horas al inicio de la VM redujo la mortalidad absoluta en 9%. En ese trabajo se incluyeron pacientes con razón PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PaFi) <200, pero el beneficio se concentró en aquellos con PaFi < 120. Por otra parte numerosos estudios en modelos animales de shock y análisis retrospectivos de pacientes ventilados mecánicamente post paro car-

diaco y con sepsis severa, sugieren que el uso de BNM se asocia a descenso más rápido del lactato y mayor supervivencia. Posiblemente el beneficio del BNM en el SDRA grave se debe a que el estrés mecánico responsable del VILI puede ser exacerbado por la asincronía entre los esfuerzos respiratorios del paciente y la VM. En situaciones de shock, por otra parte, el BNM asegura un reposo muscular respiratorio efectivo, privilegiando la perfusión de territorios nobles. Por lo anterior se recomienda el uso de BNM en infusión durante las primeras 48 horas de VM en pacientes con SCPH.

### Programación de la ventilación mecánica

Recomendamos programar la VM en modo controlado por volumen tidal (VT) de 6 ml/Kg de peso corporal predicho según la siguiente fórmula:

Mujeres (Kg)=  $45,5 + 0,91 * (\text{cm estatura} - 152,4)$

Varones (Kg)=  $50 + 0,91 * (\text{cm estatura} - 152,4)$

Esto significa que una mujer de 1,60 m de estatura debería ser ventilada con un VT de 315 ml y un varón de 1,70 m debería recibir un VT aproximado de 400 ml. Ello significa que para mantener una PaCO<sub>2</sub> entre 40 y 50 mmHg, la frecuencia respiratoria (FR) se debe aumentar habitualmente a 28-30 rpm. El tiempo o flujo inspiratorio se debe ajustar para lograr una relación I:E=1:2 y la FiO<sub>2</sub> para una SaO<sub>2</sub> ≥ 90%. La PEEP se debe programar considerando la preponderancia de la hipoxemia o del shock en cada paciente. Si predomina la hipoxemia, y la perfusión es adecuada, se puede apuntar a niveles altos de PEEP (10-20 cmH<sub>2</sub>O). Si, por el contrario, predomina la hipoperfusión, se emplearán niveles moderados de PEEP (5-10 cmH<sub>2</sub>O). Una aproximación balanceada y razonable es emplear la tabla de FiO<sub>2</sub>/PEEP del estudio del ARDS Network del año 2000. Esta tabla asume que mientras mayor es la FiO<sub>2</sub> necesaria para lograr una SaO<sub>2</sub> ≥ 90%, mayor es el colapso alveolar y, por tanto, mayor es la PEEP que se requiere para sostener estas unidades alveolares abiertas.

Luego de iniciar la VM y cada 6 horas, se deben controlar:

- La presión meseta o plateau inspiratorio (PPLAT) presionando el botón de pausa inspiratoria por 1 segundo.
- El PEEP total (PEEPTOT) presionando el botón de pausa espiratoria por 4-5 segundos.
- La presión de distensión (PD) o driving pressure, que es la resta entre la PPLAT y la PEEPTOT.
- La distensibilidad o compliance estática del sistema respiratorio (Cst) es la razón entre el VT y la DP ( $Cst = VT / (PPLAT - PEEPTOT)$ ).

Se debe procurar mantener una presión plateau ≤ 30 y una PD < 16 cmH<sub>2</sub>O. Si no es posible medir la PPLAT se recomienda no exceder una presión máxima de vía aérea de 35-40 cm H<sub>2</sub>O. Para mantener las presiones de vía aérea dentro de estos límites puede ser necesario disminuir aún más el volumen corriente, hasta 4 ml/kg. Recuerde que el uso de BNM es perentorio en estas condiciones. Para contener la hipercarbía asociada, se puede recurrir a las siguientes estrategias en forma aislada o combinada:

- Aumentar la FR hasta 40 rpm, manteniendo la relación I:E=1:2.
- Agregar una pausa inspiratoria de 10–15%, manteniendo la relación I:E=1:2.
- Reducir al máximo el espacio muerto instrumental empleando humidificación activa de la vía aérea en vez de filtros HME.

Una hora después de cualquier cambio en el ventilador se deben controlar GSA. Si en estas condiciones la PPLAT es  $>30$  cmH<sub>2</sub>O, la PD es  $>16$  cmH<sub>2</sub>O y la PaFi es  $< 100$  con PEEP  $> 10$  cmH<sub>2</sub>O, se debe considerar la necesidad de ECMO.

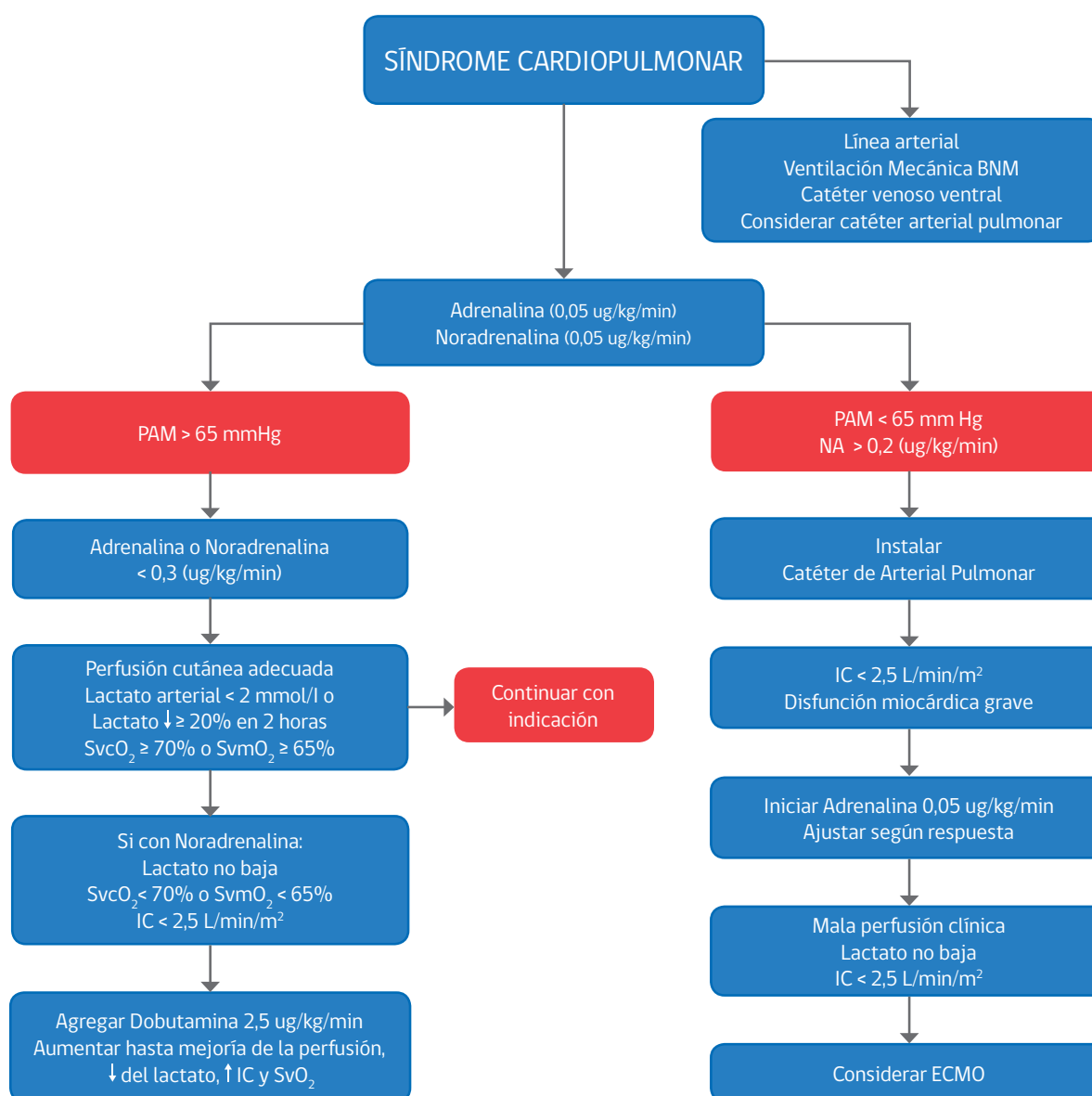
### Succión de la vía aérea

El origen de la hipoxemia en pacientes con SCPH es un severo trastorno de permeabilidad vascular pulmonar que da origen a un edema pulmonar con alto contenido proteico. Esto se traduce en una copiosa exudación de líquido desde la vía aérea en muchos pacientes. La presencia de estas secreciones móviles puede ser evidente en el tubo orotraqueal. También puede expresarse como bamboleo del circuito del ventilador, como un aumento súbito de la presión máxima de la vía aérea o por la aparición de oscilaciones en la fase espiratoria de la curva flujo-tiempo en los ventiladores con pantalla. Para mantener la vía aérea permeable es necesario entonces la succión traqueal frecuente. La succión abierta conlleva el riesgo de permitir el colapso de las unidades alveolares reclutadas por la PEEP, deteriorando la oxigenación. Por lo anterior, se recomienda el uso de sistemas cerrados de aspiración traqueal. La succión traqueal con sistema cerrado durante la ventilación controlada por volumen también puede llevar a colapso alveolar. Esto se debe a que el flujo de gas emitido desde el ventilador en este modo es insuficiente para compensar el flujo aspirado durante la maniobra, generando una pérdida neta de volumen pulmonar de fin de espiración e hipoxemia en pacientes lábiles. Por lo anterior se recomienda cambiar a modo controlado por presión, con una presión control de 20 cmH<sub>2</sub>O sobre la PEEP (manteniendo el resto de los parámetros) durante la succión de la vía aérea con sistema cerrado. Al finalizar la succión se debe regresar a la programación previa en modo controlado por volumen.

### Manejo de la falla circulatoria (shock) asociada al SCPH

La falla circulatoria asociada al SCPH es compleja y desafiante puesto que coexisten una permeabilidad vascular aumentada, hipovolemia y una pronunciada depresión miocárdica. El trastorno de permeabilidad, particularmente importante a nivel del endotelio pulmonar, es el responsable del edema pulmonar y de la marcada hipovolemia que exhiben estos pacientes. La reducción de precarga y la disfunción sistólica propia del SCPH hacen que el volumen sistólico (VS) se reduzca notablemente dando lugar a hipotensión con pulso filiforme. La taquicardia refleja no es suficiente para compensar la caída del VS y el débito cardiaco (DC) cae haciéndose insuficiente para sostener el metabolismo aerobio tisular, lo que define al estado de shock. La hipoperfusión sostenida, cuyo sello es la acidosis láctica progresiva, termina, en caso de no ser revertida, en disfunciones orgánicas múltiples y la muerte del paciente<sup>xxxv, xxxvi</sup>.

FIGURA 1: MANEJO HEMODINÁMICO EN SCPH

**MANEJO DE FLUIDOS<sup>xviii,xxiii</sup>. (NIVEL DE EVIDENCIA 3):**

El aporte agresivo de fluidos es un pilar fundamental en la reanimación del shock hipovolémico y séptico. Incluso en el shock cardiogénico inicial, alícuotas de volumen pueden ayudar a restaurar el volumen sistólico y la perfusión. En el SCPH, en cambio, el severo trastorno de permeabilidad vascular pulmonar hace que la administración de fluidos sea **ineficaz** en restablecer la volemia efectiva y **perjudicial** para la oxigenación. Por lo anterior **se recomienda un uso muy restrictivo y cauteloso de los fluidos intravenosos como herramienta de reanimación**. Para intentar balancear los efectos deseados (mejorar la precarga, el DC y la perfusión) e indeseados (progresión del edema pulmonar y deterioro de la oxigenación) es necesario contar con herramientas de monitoreo hemodinámico

avanzado. Es importante destacar que en los pacientes con SCPH los parámetros para valorar la precarga estática indicarán siempre hipovolemia, aun luego de administrar fluidos. Del mismo modo los parámetros para valorar la relación de dependencia del VS respecto de la precarga (parámetros dinámicos, funcionales o de responsividad al volumen) indicarán siempre dependencia de precarga, aun luego de administrar fluidos. Por lo tanto no es aconsejable perseguir metas fijas de parámetros estáticos o dinámicos de precarga en pacientes con SCPH. A modo de ejemplo, si se administra volumen reiteradamente buscando alcanzar una presión venosa central (PVC) de 8 mmHg o una variación de la presión de pulso (VPP) < 13%, probablemente precipitemos un incremento del edema pulmonar, un peligroso deterioro de la oxigenación y una mejoría marginal de la precarga y de la perfusión.

Otro aspecto de la terapia con fluidos es la elección del tipo de fluido a administrar. En pacientes con SCPH se ha visto que la concentración de albúmina en el fluido aspirado de la tráquea es igual o incluso mayor que la del plasma. Esto sugiere que el uso de coloides no asegura la permanencia del fluido administrado en el intravascular; por el contrario, existe el riesgo potencial que los coloides administrados terminen alojados en los espacios aéreos. Considerando lo anterior y la ausencia de evidencia de superioridad de los coloides, se sugiere el uso de cristaloides como fluido de reanimación en pacientes con SCPH. Entre los cristaloides, el uso de solución salina al 0.9% se ha asociado al desarrollo de acidosis hiperclorémica que no se ve con soluciones balanceadas como el Ringer lactato. Como se mencionó, los pacientes con SCPH grave se presentan con grados variables de acidosis metabólica. Se sabe que la acidosis metabólica disminuye la respuesta de los miocardiocitos a las catecolaminas lo que podría contribuir a agravar la depresión miocárdica propia del SCPH. Por lo anterior **sugerimos el uso de suero Ringer lactato** como fluido de reanimación. Si el pH es < 7,20-7,15 se puede considerar el uso de bicarbonato de sodio.

No se recomienda el uso de diuréticos.

### USO DE FÁRMACOS VASOACTIVOS (DVA)

Los pacientes con SCPH se presentan con grados variables depresión del VS e hipotensión. El objetivo del soporte vasoactivo es restaurar el VS, el DC, la presión arterial y en última instancia la perfusión sistémica. Nos referiremos sólo a las catecolaminas ya que son la familia de DVA más ampliamente disponible y mejor estudiada. Las catecolaminas pueden ser inotrópicas (aumentan la contractilidad ventricular mediante activación de receptores beta-1 miocárdicos), vasopresoras (vasoconstricción arterial y venosa dependiente de activación alfa-1 vascular), o pueden tener efectos combinados. En pacientes con SCPH necesitamos el efecto inotrópico para revertir la depresión miocárdica y el efecto vasopresor para evitar la hipotensión extrema. Frente a un ventrículo izquierdo con disfunción sistólica, el uso de vasopresores puede incrementar la postcarga y deteriorar aun más el VS. Por este motivo **el uso de vasopresores puros como la fenilefrina se debe evitar** en estos casos. Las alternativas son:

- Emplear un inótropro como la dobutamina en combinación con un vasopresor como la noradrenalina, titulando la primera según el VS/DC y la segunda según la presión arterial. Si bien en la noradrenalina predomina el efecto vasopresor, esta catecolamina también tiene un efecto inotrópico moderado que mantiene el VS/GC a pesar del aumento de la postcarga. También se ha descrito que la perfusión esplácnica es mejor preservada por noradrenalina y dobutamina que por la adrenalina o la dopamina.

- La adrenalina es la catecolamina más potente. Tiene efecto combinado y es considerada el inótropro y vasopresor por excelencia. Su uso es imprescindible para el manejo del SCPH severo. Si bien la adrenalina es capaz de sostener la hemodinamia de los pacientes más graves, su uso prolongado y en dosis altas se ha asociado a toxicidad miocárdica, deterioro transitorio de la perfusión esplácnica y elevación transitoria del lactato por efectos enzimáticos independientes de la perfusión global.
- La dopamina es el precursor endógeno de la noradrenalina. También tiene un efecto mixto inotrópico y vasopresor, variable según la dosis empleada, pero menos potente que la adrenalina.

### Recomendaciones para el uso de DVA

- Recomendamos el uso de adrenalina en la etapa inicial de intubación y estabilización. Es una droga ampliamente disponible que permite cubrir un amplio espectro de gravedad de pacientes. La noradrenalina es una alternativa razonable.
- En pacientes con SCPH moderado que ya han sido inicialmente estabilizados con adrenalina se puede intentar el cambio a dobutamina y noradrenalina. Esta combinación tendría la ventaja de permitir un manejo independiente del DC y la presión arterial, optimizar la perfusión esplácnica y facilitar la interpretación del lactato como herramienta de monitoreo de la perfusión global.
- En pacientes con SCPH grave recomendamos el uso de adrenalina en infusión. En caso de taquicardia extrema y/o aparición de arritmias se puede asociar noradrenalina para reducir la dosis de adrenalina.
- Se desaconseja el uso de dopamina y de vasopresores puros como la fenilefrina.

Los pacientes que no logran una PAS de 90 mmHg o PAM de 65 mmHg, que mantienen un IC < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>, lactato arterial > 4 mmol/L, hipoperfusión clínica evidente a pesar del uso de adrenalina, VM y BNM tienen una mortalidad de 100% y deben ser considerados para ECMO.<sup>xxix, xxx, xxxi</sup> (Nivel de Evidencia 3)

### REANIMACIÓN

El objetivo consiste en restablecer la perfusión tisular y normalizar el metabolismo celular.

Si a las dos horas del inicio de la reanimación cardiovascular no hay respuesta (PAM es < 70 mmHg, índice cardiaco < 2,5 L/min/M<sup>2</sup>, noradrenalina ≥ 0,3 ug/kg/min) se debe instalar catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz). En estas condiciones se registrará el perfil hemodinámico completo cada seis horas durante las primeras 48 horas y posteriormente según el criterio del médico tratante<sup>xviii, xlii</sup> (Nivel de Evidencia 4).

### Metas de la reanimación

El objetivo de la reanimación es restablecer la perfusión tisular y restaurar el metabolismo aerobio. Para alcanzar este objetivo se debe intentar alcanzar las siguientes metas:

- PAS > 90 y PAM 65 mmHg
- SaO<sub>2</sub> > 90%
- Piel tibia, llene capilar < 3 segundos, sin livideces
- IC > 2,5 L/min/m<sup>2</sup> y VS > 30 ml/m<sup>2</sup>
- Saturación venosa central de oxihemoglobina (en vena cava superior) ≥70% o Saturación venosa mixta (en arteria pulmonar) ≥ 65%
- Lactato < 2 mmol/L o reducción del lactato ≥20% cada dos horas

Nota: no se incluyeron variables de precarga ni la diuresis entre las metas de reanimación con el objeto de evitar el aporte ineficaz y riesgoso de fluidos al perseguir estas variables en pacientes con SCPH.

#### **INDICACIÓN DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (ECMO)<sup>XVIII, XLIII, XLIV</sup> (NIVEL DE EVIDENCIA 4)**

A pesar de soporte máximo con adrenalina, VM y BNM algunos pacientes continúan deteriorándose, desarrollan acidosis láctica progresiva y fallecen. Este subgrupo de pacientes, identificado oportunamente, se beneficia de soporte vital extracorpóreo. El ECMO es capaz de sostener la función cardiaca y respiratoria durante la fase crítica de edema pulmonar y shock y permitir la supervivencia de > 50% de pacientes que inevitablemente hubiesen fallecido. Aún así como cualquier técnica compleja no está exenta de complicaciones. Existen dos formas de ECMO. En el ECMO veno-venoso (ECMO V-V) la sangre drenada desde el compartimento venoso central es bombeada a una membrana de intercambio de gases (oxigenador) y retornada a la AD 100% oxigenada y con PCO<sub>2</sub> normal. Esta técnica permite una adecuada oxigenación y remoción de CO<sub>2</sub> en casos de falla respiratoria catastrófica, pero no provee ninguna asistencia circulatoria directa. En el ECMO veno-arterial (ECMO V-A), en cambio, la sangre drenada desde la AD vía vena femoral común es bombeada a través del oxigenador y retornada al compartimento arterial central vía arteria femoral común, arteria subclavia derecha (ECMO V-A periférico) o directamente en la aorta ascendente (ECMO V-A central). Esta técnica permite asistencia circulatoria y respiratoria y por tanto es la forma de ECMO de elección en pacientes con SCPH.

En términos muy generales el ECMO está indicado en falla cardiorespiratoria que amenaza la vida donde se considera que los riesgos del soporte menos invasivo (VM, DVA) son mayores que los del ECMO y existe una expectativa razonable de supervivencia sin secuelas graves. La decisión por tanto es siempre clínica. La oportunidad de la decisión es clave pues incluso el mejor de los soportes no rescatará a pacientes con disfunción orgánica múltiple establecida. Considerando lo fulminante e impredecible de la evolución es imprescindible trasladar a los pacientes con sospecha de SCPH a centros que cuenten con ECMO prontamente, antes que la indicación sea evidente o tardía. El grupo de Nuevo México, EEUU ha definido los siguientes criterios clínicos que se usan para decidir la conexión a ECMO:

1. Presentación clínica típica consistente con SCPH:
  - Trombopenia
  - Hemoconcentración
  - ≥10% de inmunoblastos en el frotis de sangre periférica



2. Índice cardiaco que cae rápidamente  $<2,0 \text{ L/min/m}^2$  a pesar de soporte inotrópico máximo y al menos uno de los siguientes elementos asociados a muerte en pacientes con SCPH:
  - Shock/hipotensión refractaria
  - Lactato  $> 4 \text{ mmol/L}$
  - Hipoxia severa ( $\text{PaFi} < 60$ )
  - Taquicardia o fibrilación ventricular

### Criterios de exclusión para ECMO

La exclusión pretende identificar a priori pacientes en los que se sabe que los resultados son tan malos que la conexión a ECMO no se justifica. Cabe destacar los siguientes:

- Presencia de fallas orgánicas crónicas severas: EPOC, fibrosis pulmonar, cirrosis, insuficiencia renal terminal, insuficiencia cardiaca avanzada previa, insuficiencia aortica o mitral moderada a severa, hipertensión pulmonar crónica severa
- Daño neurológico irreversible (encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia cerebral)
- Edad  $> 75$  años
- Cáncer no controlado
- Shock cardiogénico avanzado con disfunciones orgánicas establecidas: púrpura, lactato  $> 15 \text{ mmol/L}$ , transaminasas  $> 2.000 \text{ U/L}$ , INR  $> 4.5$

### ANTIBIOTERAPIA

Cuando el diagnóstico inicial no permita distinguirlo de una neumonía u otras infecciones graves, se indicará terapia combinada con una cefalosporina de 3º generación y un macrólido o una fluoroquinolona, la que se debería suspender una vez confirmado el diagnóstico de SCPH<sup>XVIII</sup>. (Nivel de Evidencia 4)

### USO DE CORTICOIDES EN DOSIS ALTAS

Se sabe que los esteroides en dosis bajas aumentan la sensibilidad a los vasopresores tanto en el shock séptico como en el shock hemorrágico. Esta respuesta parece independiente de la presencia de insuficiencia suprarrenal y permite reducir y retirar anticipadamente los vasopresores. Paradojalmente, esta respuesta hemodinámica favorable no se traduce categóricamente en mejores desenlaces clínicos. La última guía de la Surviving Sepsis Campaign recomienda el uso de hidrocortisona en dosis bajas sólo en pacientes con shock séptico refractario. Un estudio Chileno recientemente publicado de pacientes con SCPH mostró que el uso de metilprednisolona en dosis altas no se asoció a efectos adversos serios ni indujo incremento de la carga viral. Se recomienda entonces el uso de hidrocortisona en dosis de estrés ( $50 \text{ mg c/ 6 h}$  o  $100 \text{ mg c/ 8 h IV}$ ) en SCPH con requerimiento vasopresores en dosis altas ( $>0,2 - 0,3 \mu\text{g/Kg/min}$  de adrenalina o noradrenalina), sin necesidad de demostrar insuficiencia suprarrenal para su uso. Recuerde que en pacientes que recibieron etomidato para la intubación es necesario suplementar esteroides en dosis de estrés por 24 horas.<sup>XLV,XLVII</sup> (Nivel de Evidencia 1)

## USO DE ANTIVIRALES

La ribavirina inhibe la replicación de hantavirus *in vitro* y es efectiva en modelos animales para prevenir la enfermedad y disminuir la letalidad. En la fiebre hemorrágica con síndrome renal, la ribavirina endovenosa (EV) reduce en forma importante el riesgo de fallecer en pacientes sin acceso a diálisis y las tasas de oliguria y la necesidad de diálisis. Un estudio abierto de ribavirina EV en pacientes con SCPH fue no concluyente. Posteriormente un ensayo clínico controlado de seguridad y eficacia de ribavirina en el SCPH, debió suspenderse por no demostrar efectividad<sup>xxxiv, xxxv</sup> (Nivel de Evidencia 1) NO se recomienda el uso de Ribavirina.

## CONTROL DE EXÁMENES<sup>xviii</sup> (NIVEL DE EVIDENCIA 4)

- Seriados: gases sanguíneos, ELP, lactemia, glicemia, calcemia, radiografía de tórax.
- Diarios: hemograma, pruebas hepáticas, LDH, creatininemia, protrombina, y en el caso de pacientes graves o cuando se estime necesario TTPK, CPK, y PCR.

## OTRAS TERAPIAS Y PROFILAXIS

- Profilaxis de trombosis venosa profunda con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular particularmente en pacientes en VM, con > 50 mil plaquetas/mm<sup>3</sup>, protrombina > 50% y TTPK < de 40 segundos.
- Profilaxis de úlceras de estrés con bloqueador del receptor H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones.
- Hemofiltración o hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal aguda.<sup>xviii</sup>
- Transfusión de hemoderivados en pacientes con hemorragia.
- Manejo de infecciones intrahospitalarias.

## Recomendaciones

TRATAMIENTO	El tratamiento actual del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) se basa en la terapia de sostén circulatoria y respiratoria en UPC y puede requerir uso de Circulación Extracorpórea (ECMO) para evitar la muerte.	C
	Entre los signos de alarma de gravedad que se deben buscar en los sospechosos de Hantavirus se encuentran: Taquicardia, polipnea, hipotensión, Leucocitosis >20.000/ml, Hematocrito >45 %, Plaquetas < 50.000, Inmunoblastos >45 %, PH sanguíneo < 7,25 y lactato elevado (> 2mmol/lt). Estos pacientes deben ser trasladados inmediatamente a un centro con UPC de alta complejidad.	C
	Se recomienda NO esperar a estabilizar al paciente previo al traslado debido al retraso que esto provocaría. Sumado a lo anterior existe el riesgo de sobrehidratar al paciente, incrementando el riesgo de muerte.	C
	Se debe evitar la sobrecarga de volumen, ya que la evidencia sugiere que un balance hídrico positivo se asocia a un incremento de la morbimortalidad de pacientes que desarrollan edema pulmonar por aumento de la permeabilidad vascular. No se recomienda el uso de diuréticos.	C
	Con respecto al uso de drogas vasoactivas se recomienda privilegiar el uso de Norepinefrina o adrenalina	C
	NO se recomienda el uso de Rivabirina en pacientes con SCPH ya que no existe evidencia que este antiviral produzca beneficios en estos pacientes.	A
	NO se recomienda el uso de corticoides endovenosos en dosis altas ya que no existe evidencia de que su uso mejore el desenlace del SCPH	A

### 3.4 SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN

La convalecencia del SCPH se caracteriza por una lenta recuperación del estado general del paciente y se ha descrito un síndrome post-SCPH caracterizado por menor capacidad física, disminución de la capacidad de atención, fatigabilidad fácil, trastorno de sueño y persistencia de la alteración de la difusión O<sub>2</sub> pulmonar. Estas alteraciones pueden durar meses<sup>xxxvi</sup>. (Nivel de Evidencia 4).

Estudios de otras cepas del Virus Hanta reportan secuelas respiratorias a largo plazo. Se observó disnea de esfuerzo mantenida durante 1-2 años después de la infección aguda. Disnea de esfuerzo y temporal flujo espiratorio reducido son comunes en la convalecencia temprana después de SCPH pero se resuelve en casi todos los pacientes<sup>xxxvii</sup>. (Nivel de Evidencia 3).