

CONTROVERSIAS SOBRE EL USO DE CORTICOIDES EN EL SÍNDROME CARDIOPULMONAR POR HANTAVIRUS

PABLO A. SAÚL, MILAGRO SÁNCHEZ-CUNTO, ROSANA A. GREGORI-SABELLI, NORBERTO R. CHACÓN, VIVIANA CHEDIACK, ELEONORA R. CUNTO

Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Resumen El síndrome cardiopulmonar por hantavirus es una zoonosis emergente en la Argentina, que presenta baja incidencia, pero elevada mortalidad. No existe tratamiento farmacológico específico y la única alternativa actual es la terapia de apoyo. En este artículo se expone la patogenia del síndrome cardiopulmonar por hantavirus a través de la revisión de las experiencias clínicas de otros países de Sudamérica, en particular Chile, y la adquirida en el Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz de Buenos Aires, Argentina. Se discute sobre la administración temprana de corticoides en este síndrome, teniendo en cuenta que la evidencia a favor de su uso es insuficiente.

Palabras clave: hantavirus, síndrome cardiopulmonar por hantavirus, corticoides

Abstract *Controversies on corticosteroid therapy in hantavirus cardiopulmonary syndrome.* Hantavirus cardiopulmonary syndrome is an emerging zoonosis in Argentina, which has low incidence but high death rates. No specific pharmacological therapy is available and symptomatic therapy is the only current alternative. This article presents the pathogenesis of hantavirus cardiopulmonary syndrome through a review of clinical experiences in neighbor South American countries, mainly Chile, and the experience acquired at the Infectious Diseases Hospital Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina. The role of early corticosteroid therapy is discussed taking into account that there is insufficient evidence favoring its use in the hantavirus cardiopulmonary syndrome

Key words: hantavirus, hantavirus cardiopulmonary syndrome, corticosteroids

PUNTOS CLAVE

- El síndrome cardiopulmonar por hantavirus es una zoonosis emergente en la Argentina, de baja incidencia, elevada mortalidad y sin tratamiento farmacológico específico. La alternativa actual es el tratamiento de sostén.
- No se recomienda el uso rutinario de los corticoides.
- Se puede plantear su uso en ciertas situaciones: si el diagnóstico precoz es factible y además existe alta mortalidad, a pesar del adecuado manejo clínico.
- Si se decide administrar corticoides, se recomienda hacerlo precozmente, al ingreso del paciente a terapia intensiva.
- En el síndrome cardiopulmonar por hantavirus el uso de corticoides parece ser seguro, con pocas reacciones adversas, sin deterioro clínico y sin aumento ni prolongación de la replicación viral.

El síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) es una zoonosis emergente en nuestro país, con baja incidencia (alrededor de 100 casos anuales), pero elevada mortalidad^{1, 2}. En la Argentina se reconocen cuatro regiones endémicas: noroeste, noreste, centro y sur. La mortalidad en promedio es 20% con diferencias regionales marcadas (Noroeste 17%, centro 20-30%, sur 40%)^{2, 3}.

La infección por hantavirus se puede presentar con un amplio espectro clínico, desde formas leves hasta formas con compromiso cardiopulmonar grave. El tratamiento es de sostén. Mediante un diagnóstico precoz y un adecuado manejo respiratorio y hemodinámico en terapia intensiva se ha logrado una disminución consistente de la mortalidad, que era 60-80% en los primeros casos en la década del 90, a 20-40% en la actualidad^{2, 3}.

Debido a la importancia que parece tener la respuesta inmune en la patogenia del SCPH, se ha propuesto que los corticoides podrían tener utilidad, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad². Sin embargo, su uso en el SCPH es muy controvertido y por el momento no está recomendado en forma rutinaria^{2, 4, 5}.

Recibido: 3-III-2021

Aceptado: 3-V-2021

Dirección postal: Milagro Sánchez-Cunto, Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina
e-mail: milagritosanchez10@gmail.com

En este artículo se revisa la patogenia de enfermedad por hantavirus, justificando el uso racional de corticoides y se hace un análisis de los estudios clínicos que emplearon corticoides en el SCPH.

Patogenia y probable rol de los corticoides

Perspectiva patogénica general

El proceso del SCPH comienza con la inhalación de partículas portadoras del virus que se depositan en los bronquiolos respiratorios y alvéolos. Luego, transportados posiblemente por macrófagos, producen una viremia que lleva a la infección diseminada del endotelio capilar pulmonar y en menor medida de otros órganos, la consiguiente replicación a nivel endotelial y una segunda viremia⁶.

El hantavirus tiene un notable tropismo por las células endoteliales a las que infecta rápidamente sin producir citopatología ostensible⁷. La infección del endotelio desencadena una respuesta inflamatoria pulmonar potente con componente inmune y producción de citoquinas proinflamatorias. Este proceso es el que llevaría al aumento de la permeabilidad capilar pulmonar con extravasación plasmática y el consiguiente edema pulmonar no cardiogénico que caracteriza al SCPH, particularmente en su forma grave²⁻⁶. El síndrome de dificultad respiratoria del adulto producido por hantavirus se debe a una extravasación capilar pulmonar de evolución limitada en el tiempo y, si el paciente sobrevive, se produce una rápida mejoría con resolución radiológica en 3 a 4 días (rango 3-10 días)².

Las citoquinas proinflamatorias actuarían también a nivel del miocardio (asociado en algunos casos, con miocarditis, sobre todo en América del Sur) con la consiguiente afección cardíaca que presentan las formas graves de SCPH^{2, 4-6}.

Ingreso a la célula endotelial

El hantavirus ingresa a la célula endotelial a través de la unión con integrina B3, que está involucrada en la regulación de la permeabilidad vascular, por lo que podría participar en la patogenia de la extravasación capilar pulmonar. Se ha observado que los anticuerpos monoclonales anti-integrina B3 y la vitronectina (ligando natural de integrinas B3) bloquean el ingreso del hantavirus a la célula endotelial⁸⁻¹¹.

También se ha observado que el ingreso celular del hantavirus se relaciona con los niveles de colesterol en la membrana plasmática, lo que ha llevado a proponer que los fármacos hipolipemiantes tendrían un papel beneficioso en el control de la infección¹².

La disfunción endotelial puede deberse a toxicidad directa del virus, la sensibilización a la acción del factor

de crecimiento endotelial y la acción de citoquinas proinflamatorias¹³.

Respuesta inmune celular

Si bien la mayoría de los autores considera que los linfocitos T CD4+ y CD8+ tienen un rol importante en la patogenia del SCPH, todavía persiste cierta controversia. En la infección experimental de hámsteres sirios, la depleción de células T no modifica en forma significativa el curso de la infección, que parece depender de múltiples efectores del sistema inmune^{6, 14-19}. También se ha observado que los linfocitos TCD8+ específicos para hantavirus son más abundantes en las formas graves de SCPH que en las moderadas²⁰.

Luego de la infección del endotelio pulmonar se activaría la respuesta inmune con liberación temprana de interferón-alfa que sería, junto con otras citoquinas, responsable de las manifestaciones de la fase prodrómica. Posteriormente se detectan inmunoblastos (linfocitos atípicos) y linfocitos T CD4+ y CD8+ en sangre periférica, que rápidamente migran al intersticio pulmonar, junto con macrófagos activados. En este período la permeabilidad capilar pulmonar aún es normal. La producción de citoquinas proinflamatorias por estas células desencadenaría la extravasación plasmática pulmonar^{6, 18}.

Papel de las citoquinas

Las citoquinas proinflamatorias y antivirales (TNF-alfa, IL-1, interferón gamma) serían responsables, junto con el óxido nítrico, del aumento de la permeabilidad capilar pulmonar transitoria y el consiguiente edema pulmonar no cardiogénico del SCPH²¹.

Se ha comprobado que los pacientes con SCPH grave presentan mayor nivel de citoquinas locales que aquellos pacientes con formas leves que no presentan edema pulmonar²². La ausencia de lesiones líticas del endotelio y la similitud al plasma que presenta el extravasado pulmonar con ausencia de glóbulos rojos favorece la teoría de las citoquinas como responsables del síndrome de permeabilidad capilar pulmonar²³. En sangre periférica también se detecta un aumento de las citoquinas, particularmente TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-4 e IL-2^{6, 22}.

Se ha comprobado que altas dosis de IL-2 en pacientes con neoplasias puede desencadenar un cuadro pulmonar similar al SCPH²⁴.

Compromiso cardiovascular

En casos graves se observa una depresión de la función cardíaca con disminución del gasto cardíaco, presión capilar pulmonar normal o baja (por el escape plasmático hacia el pulmón) y resistencia vascular sistémica alta, lo

que se expresa clínicamente como un *shock* en ocasiones refractario al soporte vasopresor e inotrópico^{2, 4-6, 25}.

Si bien en el SCPH por virus Andes y en casos publicados en Brasil se ha constatado miocarditis, existen casos sin lesión histopatológica demostrable en el corazón^{2, 4, 5, 26}.

Además de producir miocarditis, las citoquinas proinflamatorias (en especial TNF-alfa e IL-1) tendrían un papel importante en la depresión miocárdica observada en casos graves⁶.

Respuesta humoral

La respuesta humoral neutralizante es rápida y, en general, los anticuerpos IgM, IgA e IgG son detectables al ingreso del paciente al hospital. Esta respuesta de anticuerpos neutralizantes es muy importante para producir el *clearance* de la viremia y el control de la enfermedad. Se ha comprobado que altos títulos de anticuerpos neutralizantes están relacionados con mejor pronóstico en SCPH^{27, 28}.

Susceptibilidad a la infección

Se ha postulado que el sexo femenino tendría mayor predisposición a las formas graves de SCPH^{4, 5}. También, la presencia de HLA-B*3501 parece predisponer a formas graves de SCPH lo que sugiere que linfocitos T CD8+ tendrían un papel importante en la patogenia¹⁵.

Correlación anatomopatológica

El aumento de la permeabilidad capilar pulmonar está casi exclusivamente localizado en los pulmones, por ello en la anatomía patológica se encuentran pulmones congestivos con aumento de su peso, abundante líquido traqueal y pleural^{2, 5, 18}.

A nivel histológico se observa un infiltrado intersticial mononuclear compuesto por linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos atípicos y macrófagos, alvéolos con material hialino y, en ocasiones, daño alveolar difuso^{5, 29, 30}. El endotelio capilar pulmonar no muestra lesiones histológicas significativas^{5, 18, 31}.

El infiltrado mononuclear, compuesto en gran parte por linfocitos atípicos, se observa también en otros órganos como bazo, hígado y ganglios linfáticos.

Mediante inmunohistoquímica se identifica la presencia de antígenos virales en el endotelio, lo que confirma el marcado tropismo del hantavirus por el endotelio capilar en especial el pulmonar, aunque también se detectan antígenos virales en endotelios de otros órganos⁷.

No se ha aclarado el mecanismo de la trombocitopenia. Además de la acción de las citoquinas, podría deberse al consumo de plaquetas, secundario a la exposición de la sangre a las capas de matriz y membrana basal causada por la disfunción endotelial.

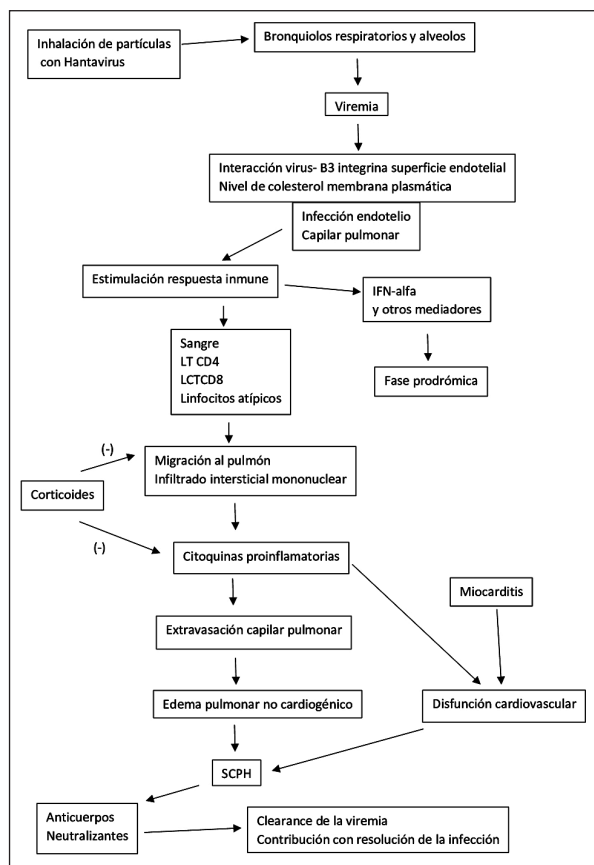
Potencial papel de los corticoides en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus

Debido a sus acciones anti-inflamatorias e inmunomoduladoras, los corticoides son fármacos prometedores en el SCPH². Inhiben varios pasos de la respuesta inflamatoria: disminuyen la migración leucocitaria (con menor acumulación de células inflamatorias a nivel pulmonar), inhiben la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, interferón-gamma, entre otras) y disminuyen la citotoxicidad por células T^{32, 33}. Además, tienen efectos beneficiosos en el tratamiento del síndrome idiopático de pérdida capilar sistémica (enfermedad de Clarkson) disminuyendo la extravasación³⁴. En la Figura 1 se muestra un esquema integrador de la probable patogenia del SCPH y los probables sitios de acción de los corticoides.

Corticoides en síndrome cardiopulmonar por hantavirus: estudios clínicos

Las primeras experiencias clínicas con corticoides en las infecciones por hantavirus datan de la guerra de Corea en donde se usó hidrocortisona en pacientes con fiebre

Fig. 1.- Esquema integrador de la probable patogenia del SCPH y los sitios de acción probables de los corticoides



SCPH: síndrome cardiopulmonar por hantavirus

hemorrágica con síndrome renal. Se observó que la hidrocortisona disminuía la mortalidad durante la fase del *shock*, pero sin disminuir la mortalidad global³⁵.

En América del Sur se han usado con cierta frecuencia los corticoides en el SCPH: en Bolivia, Brasil y noroeste argentino (hidrocortisona a dosis de 4-7 mg/kg/día), Chile y Buenos Aires (principalmente metilprednisolona)³⁶⁻⁴². Los estudios clínicos son escasos y existe solo un estudio aleatorizado.

A continuación, se describen brevemente los principales estudios:

Experiencia clínica del Hospital Choyhaique-Chile⁴⁰

Es una de las primeras experiencias clínicas publicadas en América Latina. Entre 1996 y 1999 fueron asistidos 24 pacientes con SCPH. A partir de 1997, se inició la administración de corticoides a altas dosis con el esquema que se muestra en Tabla 1.

Desde que se inició el protocolo, se observó una disminución de la mortalidad a 18% (2/11 casos) de 53% que era la tasa histórica de mortalidad en la región. El uso de metilprednisolona en la fase cardiopulmonar se asoció a menor gravedad clínica y menor progresión a *shock*. En esta experiencia, los que recibieron metilprednisolona entre el cuarto y el quinto día no evolucionaron a *shock* ni síndrome de dificultad respiratoria del adulto, pero estos beneficios no se apreciaron si se administraba luego del sexto día. Los autores reconocen que el estudio es retros-

TABLA 1.– *Experiencia del tratamiento del síndrome cardiopulmonar por hantavirus en el Hospital Choyhaique-Chile⁴⁰*

Metilprednisolona 1000 mg en infusión continua por día por 3 días. Luego
Prednisona 16 mg/día por 3 días vía oral
Prednisona 8 mg/día por 3 días vía oral
Prednisona 4 mg/día por 3 días vía oral

pectivo no aleatorizado y recomiendan la realización de estudios aleatorizados con mayor número de pacientes.

Estudio clínico del Sur de Chile⁴¹

En este estudio fueron incluidos 25 pacientes ingresados en Puerto Montt y Osorno entre 1997 y 2001. Los pacientes ingresaron al hospital con una media de duración de la enfermedad de 5 días (rango 2-10 días). Diez pacientes recibieron corticoides con el mismo esquema que en el estudio anterior (5 de ellos al ingreso y el resto 2-4 días después). La mortalidad fue 20% (2/10) entre los que recibieron corticoides vs. 53% (8/15) entre los que no recibieron, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p : 0.21). Los autores recomiendan estudios con mayor número de pacientes.

Experiencia del Hospital Muñiz, Argentina

En el estudio realizado en Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz (HIFJM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, fueron evaluados 29 pacientes internados en Terapia Intensiva entre 1999 y 2014 (Chediack V, Cunto E, Saul P, et al. "Síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Experiencia en cuidados intensivos". "XV Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología - SADI 2015". Buenos Aires, 28-30 de mayo, 2015).

Se usó metilprednisolona en un esquema similar a la experiencia del Hospital Choyhaique-Chile en 23 de 29 pacientes (79%) (Tabla 2). Si bien se trató de un grupo de pacientes graves ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$, 14 pacientes [48%], $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 200-300, 9 pacientes [31%], *shock* 13 pacientes [45%], arritmias 14 pacientes [48%], insuficiencia renal aguda 13 pacientes [46%]), la mortalidad fue 21% (6 pacientes). Es de destacar que 11 pacientes (38%) pudieron ser tratados con ventilación no invasiva, no requirieron ventilación mecánica invasiva y se recuperaron. Esta estrategia fue segura, no se observó deterioro clínico ni reacciones adversas significativas.

TABLA 2.– *Experiencia en Terapia Intensiva del Hospital F.J. Muñiz*

Día	Dosis	Vía
1	Metilprednisolona 500 mg en 100-250 ml de dextrosa 5% en agua durante una hora	Endovenosa
	Metilprednisolona 500 mg en 100-250 ml de dextrosa 5% en agua durante 23 horas	Endovenosa
2-3	Metilprednisolona 1000 mg en 100-250 ml de dextrosa 5% en agua durante 24 horas	Endovenosa
4-5-6	Prednisona 16 mg/día	Enteral
7-8	Prednisona 8 mg/día	Enteral
9-10	Prednisona 4 mg/día	Enteral

*Estudio aleatorizado, doble ciego, en síndrome cardiopulmonar por hantavirus, Chile 2013*⁴²

Entre enero de 2003 y abril de 2010 se enrolaron 66 pacientes. De 60 pacientes con SCPH confirmado, 30 recibieron metilprednisolona 1000 mg/día por 3 días y 30 recibieron placebo. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre el grupo que recibió metilprednisolona y el grupo que recibió placebo (p 0.41) por lo que los autores concluyen que en base a este estudio no se puede recomendar el uso de corticoides en el SCPH.

Un dato importante es que, si bien no se demostró eficacia, se comprobó que la administración de corticoides es segura con pocas reacciones adversas, sin deterioro clínico y sin aumento ni prolongación de la replicación viral, lo cual es importante en el caso que se decida administrar corticoides en SCPH.

Debido a la importancia de este estudio se procede a un análisis más detallado del mismo. Las características de la mortalidad fueron las siguientes: (i) Fue sensiblemente menor en el grupo que recibió metilprednisolona que en el grupo placebo: 27% vs. 40%, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística posiblemente debido al bajo número de pacientes; (ii) El tratamiento comprendió solo 3 días, en contraste con el esquema prolongado a dosis decreciente que tuvo

resultados prometedores en la primera experiencia no aleatorizada chilena⁴⁰ y que es aplicado con éxito en otras enfermedades infecciosas para evitar un eventual rebote de la respuesta inmune (ejemplos: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, meningitis tuberculosa); (iii) El grupo tratado con metilprednisolona tenía características basales de menor gravedad (Tabla 3) en que los corticoides no aportarían beneficios por la probable resolución espontánea de la infección; (iv) La metilprednisolona se administró en forma relativamente tardía (mediana 6 días); (v) Si bien no se alcanzaron diferencias significativas, el grupo que recibió corticoides tuvo menor progresión hacia el shock y a la insuficiencia respiratoria. Esto podría deberse a un efecto de la metilprednisolona o a la menor gravedad de los pacientes de grupo con tratamiento (Tabla 4). En conclusión, si bien este estudio tiene la virtud de ser el primero aleatorizado, deja interrogantes que deberían ser resueltos con estudios que incluyan mayor cantidad de pacientes.

Corticoides en síndrome cardiopulmonar por hantavirus: pros y contras

La Tabla 5 describe, a modo de resumen, los pros y contras del uso de corticoides en SCPH.

TABLA 3.— Características basales del estudio aleatorizado de metilprednisolona en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus, Chile 2013⁴²

Parámetro	Grupo metilprednisolona	Grupo placebo
	N total: 30 n (%)	N total: 30 n (%)
Shock al ingreso al estudio	9 (30)	15 (50)
Intubación al inicio del estudio	4 (13.3)	10 (33.3)
PAFI (Mediana)	204	170
SOFA (Mediana. Puntos)	6.1	7.9

PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno;

SOFA: acrónimo de Sequential Organ Failure Assessment score

TABLA 4.— Resultados del estudio aleatorizado de metilprednisolona en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus⁴²

Parámetro	Metilprednisolona	Placebo	p
	N total: 30 n (%)	N total: 30 n (%)	
Mortalidad	8 (27)	12 (40)	0.41
Desarrollo de shock (Si no lo presentaba al ingreso)	4/21 (19)	6/15 (40)	0.26
Requerimiento de ventilación mecánica	6/26 (23)	10/20 (50)	0.07

TABLA 5.— Pros y contras del uso de corticoides en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus

Pros	Contras
Efecto inmunomodulador y antiinflamatorio potencialmente beneficioso según patogenia Beneficio en síndrome de pérdida capilar sistémico (Enfermedad de Clarkson)	No existen estudios suficientes en modelos animales Los estudios que demuestran beneficios no son aleatorizados e incluyen bajos números de pacientes
Pequeños estudios clínicos: resultados prometedores con esquemas de altas dosis de metilprednisolona seguidas por dosis decrecientes de prednisona	Con manejo de sostén precoz y adecuado en terapia intensiva sin uso de corticoides, se logra disminución significativa de la mortalidad (del 60-80% al 20-40%) ^{2, 3} Eficacia: Estudio aleatorizado doble ciego, metilprednisolona versus placebo no demostró diferencias significativas ⁴²
Se podría implementar su uso en forma temprana ante sospecha y diagnóstico precoz en situaciones de brote	El potencial beneficio sería en fases muy tempranas de la enfermedad (la mayoría de los pacientes ingresarían al hospital fuera de esa estrecha ventana terapéutica)

Conclusiones: la revisión de la evidencia no permite recomendar el uso rutinario de corticoides en el SCPH grave. Las guías clínicas (Argentina y Chile) no los recomiendan de rutina

Conclusiones

Los trabajos publicados sobre el uso de corticoides en SCPH son escasos. Si bien el único estudio aleatorizado no muestra mayor eficacia de los corticoides con respecto al placebo, del mismo surgen algunos interrogantes que plantean la necesidad de nuevas investigaciones con mayor número de pacientes.

De acuerdo a los datos disponibles, no se recomienda el uso de rutina de los corticoides en el SCPH. Se puede plantear su uso en situaciones de brote, en donde el diagnóstico precoz es factible y si se observa una alta mortalidad a pesar del manejo adecuado respiratorio y hemodinámico.

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 que ser empleados, deben aplicarse en forma temprana, al ingreso del paciente a terapia intensiva, con el esquema de pulso de metilprednisolona por 3 días a altas dosis, seguido por dosis decrecientes por varios días de prednisolona. Otra opción usada en el noreste argentino es la hidrocortisona a dosis de 4-7 mg/kg/día.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. República Argentina. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud. Boletín integrado de Vigilancia N°436. Sala de Situación de hantavirus 2019-SE01. Boletines Epidemiológicos. En: <https://www.google.com/search?q=1.+Direcci%C3%B3n+Nacional+d e+Epidemiologia+y+An%C3%A1lisis+de+Situaci%C3%B3n+de+Salud>; consultado abril 2021.
2. Ministerio de Salud. Argentina. Hantavirus. Guía para El equipo de Salud. 2016. En: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000065cnt---2016---guia--medica---hantavirus.pdf>; consultado abril 2021.
3. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). www.sadi.org.ar. Hantavirus. Actualización epidemiológica y terapéutica. 22 de enero de 2019. Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes. En: <https://www.sadi.org.ar/comisiones-de-trabajo/comision-de-emergentes-y-enfermedades-endemicas/item/706-hantavirus-documento-de-la-comision-de-enfermedades-endemicas-y-emergentes>; consultado abril 2021
4. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Guía clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cardiopulmonar por hantavirus. 2013. En: https://www.minsal.cl/sites/default/files/HANTA_imprimir.pdf; consultado abril 2021
5. Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Guía clínica. Año 2009, segunda edición Ministerio de Salud. Gobierno de Chile.
6. Peters CJ and Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1224-31.
7. Green W, Feddersen R, Yousef Oh, et al. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. *J Infect Dis* 1998; 177: 1696-700.
8. Gavrillovskaia IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. Beta3 Integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7074-9.
9. Mackow ER, Ginsberg MH, Gavrillovskaia IN. Beta3 integrins mediate the cellular entry of pathogenic hantaviruses. En: Factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases (Hantaviral and Arenal Diseases), Saluzzo JF, Dobet B (Eds). Paris: Elsevier, 1999; p 113.

10. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol* 1999; 73: 3951-9.
11. Larson RS, Brown DC, Ye C, Hjelle B. Peptide antagonists that inhibit Sin Nombre virus and hantaan virus entry through the beta3-integrin receptor. *J Virol* 2005; 79: 7319-26.
12. Kleinfelder L, Jangra R, Jae L, et al. Haploid genetic screen reveals a profound and direct dependence on cholesterol for hantavirus membrane fusion. *MBio* 2015; 6: e00801.
13. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow NA, Mackow ER. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. *J Virol* 2008; 82: 5797-806.
14. Ennis FA, Cruz J, Spiropoulou CF, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: CD8+ and CD4+ cytotoxic T lymphocytes to epitopes on Sin Nombre virus nucleocapsid protein isolated during acute illness. *Virology* 1997; 238: 380-90.
15. Kilpatrick E, Terajima M, Koster F, Catalina M, Cruz J, Ennis F. Role of specific CD8+ T cells in the severity of a fulminant zoonotic viral hemorrhagic fever, hantavirus pulmonary syndrome. *J Immunol* 2004; 172: 3297-304.
16. Hammerbeck CD, Hooper JW. T cells are not required for pathogenesis in the Syrian hamster model of hantavirus pulmonary syndrome. *J Virol* 2011; 85: 9929-44.
17. Brocato R, Hammerbeck C, Bell T, Wells J, Queen L, Hooper J. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome in immunosuppressed Syrian hamsters infected with Sin Nombre virus. *J Virol* 2014; 88: 811-9.
18. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 552-79.
19. Mori M, Rothman AL, Kurane I, et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 179: 295-302.
20. Kilpatrick ED, Terajima M, Koster FT, Catalina MD, Cruz J, Ennis FA. Role of specific CD8+ T cells in the severity of a fulminant zoonotic viral hemorrhagic fever, hantavirus pulmonary syndrome. *J Immunol* 2004; 172: 3297-304.
21. Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 1999; 50: 531-45.
22. Picolotto C, Ferreira do Nascimento V, Yuri Hattori T, et al. Aspectos clínico-epidemiológico dos pacientes convalescentes após infecção por hantavírus em Mato Grosso. *R Epidemiol Control Infec* 2018; 8: 239-47.
23. Bustamante EA, Levy H, Simpson SQ. Pleural fluid characteristics in hantavirus pulmonary syndrome. *Chest* 1997; 112: 1133-6.
24. Wimer BM. Implications of the analogy between recombinant cytokine toxicities and manifestations of hantavirus infections. *Cancer Biother Radiopharm* 1998; 13: 193-207.
25. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
26. Saggiaro FP, Rossi MA, Duarte MI, et al. Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2007; 195: 1541-9.
27. Padula PJ, Colavecchia SB, Martinez VP, et al. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3029-35.
28. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2000; 182: 43-8.
29. Nolte K, Feddersen R, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 1995; 26: 110-20.
30. Duchin J, Koster F, Peters C, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The hantavirus Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 949-55.
31. Hjelle B. Pathogenesis of hantavirus infections. Last updated: Jan 23, 2019. En: www.uptodate.com; consultado abril 2021.
32. Tirapegui F, Díaz O, Saldías F. Uso de corticoides sistémicos en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enferm Respir* 2018; 34: 236-48.
33. Serra H, Roganovich J, Rizzo L. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional, de lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 158-70.
34. Amoura Z, Papo T, Ninet J, et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997; 103: 514-9.
35. Sayer WJ, Entwistle G, Uyeno B, et al. Cortisone therapy of early epidemic hemorrhagic fever: a preliminary report. *Ann Intern Med* 1955; 42: 839-51.
36. Martínez V, Bellomo C, Cacace M, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina, 1995-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1853-60.
37. Consenso sobre enfermedades infecciosas regionales en la Argentina Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría- Comité Nacional de Infectología. Año 2012-13. En: <https://www.sap.org.ar/uploads/consenso-sobre-enfermedades-infecciosas-regionales-en-la-argentina.pdf>; consultado abril 2021.
38. Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. Unidad de Epidemiología, Programa Hantavirus. Manual de normas y procedimientos para la prevención y control de hantavirus/Ministerio de Salud y Deportes. La Paz, 2009. En: <https://www.minsalud.gob.bo/images/Documentacion/dgss/Epidemiologia/HAN TA%20VIRUS/MANUAL%20HANTAVIRUS%20BOLIVIA%202009.pdf>; consultado abril 2021.
39. Ferreira MS. Hantaviruses. *Rev da Soc Brasil Med Trop* 2003; 6: 81-96.
40. Tapia M, Mansilla M, Vera TM. Síndrome pulmonar por hantavirus: experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento. Hospital Choyhaique-Chile. *Rev Chil Infectol* 2000; 17: 258-69.
41. Riquelme R, Riquelme M, Torres A, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1438-43.
42. Vial P, 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.