



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Fiebre hemorrágica argentina: complicaciones neurológicas

Mario O. Melcon*, Manuel J. Somoza y Carlos Mario Melcon

Fundación para la Investigación en Neuroepidemiología (FINEP), Junín, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2020

Aceptado el 20 de abril de 2021

On-line el 3 de julio de 2021

Palabras clave:

Fiebre hemorrágica argentina

Complicaciones neurológicas

Plasma de convaleciente

Virus Junín1

R E S U M E N

Introducción: La fiebre hemorrágica argentina (FHA) o mal de los rastrojos es una de las zoonosis endémicas más frecuentes. Limitada a las zonas agrícola-ganaderas del sector centro oeste de la Argentina, producida por el virus Junín y transmitido por un roedor, el ratón maicero (*Calomys musculinus*).

Objetivos: Reconocer los síntomas y los signos neurológicos de la FHA que aparecen desde las primeras 24-48 h de iniciada la enfermedad. Describir la secuencia de las manifestaciones neurológicas en las formas clínicas comunes y graves. Igualmente, de las secuelas y de las complicaciones neurológicas tardías.

Desarrollo: El diagnóstico precoz y la intervención oportuna definen la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes. Se debe estar alerta ante un enfermo que cursa un «síndrome febril agudo inespecífico» en adultos previamente sanos, de menos de una semana de evolución, y de causa desconocida. Realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas endémicas y la enfermedad infecciosa emergente COVID-19, teniendo cuenta la vigilancia epidemiológica.

Conclusiones: El examen clínico, las pruebas de laboratorio, el diagnóstico serológico y las imágenes permiten el diagnóstico precoz. En la FHA la indicación de plasma inmune dentro de los 5 días de iniciada la enfermedad evita la progresión a formas clínicas graves con elevada tasa de mortalidad. La tasa de letalidad de la FHA sin tratamiento es del 30%. El tratamiento temprano con plasma de convaleciente redujo la tasa de mortalidad general al 1%.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Argentine hemorrhagic fever: Neurological complications

A B S T R A C T

Introduction: The Argentine Hemorrhagic Fever (AHF) or stubble disease is one of the most frequent endemic zoonoses. Restricted to the farming areas of the Central West region of Argentina, it is produced by the Junín virus and it is transmitted by a rodent, the corn-mouse (*Calomys musculinus*).

Keywords:

Argentine hemorrhagic fever

Neurological complications

Convalescent plasma therapy

Junín virus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: finpe.arg@gmail.com (M.O. Melcon).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.04.003>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Objectives: To recognize the neurological signs and symptoms of AHF that appear in the first 24-48 hours of the onset of the disease. To describe the sequence of neurological manifestations in its common and severe clinical forms. Also, of the sequelae and late neurological complications

Content: Early diagnosis and timely intervention define the clinical evolution and prognosis. Attention must be paid to previously healthy adult patients undergoing "acute nonspecific febrile syndrome" of an unknown cause for less than a week of evolution. Differential diagnosis should be made with other endemic infectious diseases, and the emerging infectious disease COVID 19, appraising epidemiological surveillance.

Conclusions: Clinical examination, laboratory tests, serological diagnosis and images allow the early diagnosis. In Argentine Hemorrhagic Fever, immune plasma therapy within the 5 days of the onset of the disease prevents progression towards severe clinical forms with high mortality rates. The fatality rate for FHA without treatment is 30%. Early convalescent plasma treatment reduced the general mortality rate to 1%.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En Argentina, la primera referencia de esta enfermedad surgió en el NO de la provincia de Buenos Aires, afectando al hombre en tiempos de cosecha gruesa y en una región de la pampa húmeda de la provincia de Buenos Aires. En 1953, en la ciudad de Bragado, el Dr. Rodolfo Arribalzaga hizo la primera descripción clínica de la enfermedad a la que denominó «hipertermia nefrótica», también conocida como fiebre maligna epidémica, mal de O'Higgins o mal de los rastrojos en Junín. Finalmente, fue el Dr. Humberto Ruggiero, profesor de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires (UBA), quien la llamó «fiebre hemorrágica argentina»¹.

Centro de Estudios de la Fiebre Hemorrágica Argentina de Junín, 1958

En la ciudad de Junín, los estudios se iniciaron en 1957, luego de la aparición de un grupo de pacientes con una enfermedad desconocida que provenían del campo, en épocas de cosecha gruesa (maíz y girasol), de probable etiología viral y llamada popularmente «mal de los rastrojos». En aquel momento, se reconoció esta enfermedad como un serio problema sanitario con alta mortalidad y se solicitó la colaboración de distinguidos profesionales de la UBA: Dr. Héctor A. Ruggiero, de la Sexta Cátedra de Medicina interna del Hospital de Clínicas de Buenos Aires; Dr. Humberto Ruggiero, profesor de la Cátedra de Enfermedades infecciosas; Dr. Daniel Greenway, profesor de la Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología de la UBA, y el Dr. Armando Parodi, virólogo, profesor de Microbiología de la UBA, quienes se reunieron el 8 de junio de 1958 en el Hospital Regional de Junín y crearon un Centro de Estudios de Investigación y Tratamiento de la FHA. En este centro se desempeñaban, bajo la dirección del Dr. H. A. Ruggiero, los doctores Alberto Cintora, Clemente Magnoni, Fernando Pérez Izquierdo y el bioquímico Héctor A. Milani, jefe del laboratorio. Este grupo fue conocido como Comisión de la Facultad de Medicina de la UBA y comenzaron a trabajar a partir de 1958

aportando sus conocimientos, recursos materiales y humanos de sus respectivas cátedras².

Al mismo tiempo, las autoridades sanitarias del Ministerio de Salud de la Nación impulsaron la conformación de otro equipo científico integrado por el Dr. Ignacio Pirotsky, director del Instituto Nacional de Microbiología del Malbrán, y un grupo de investigadores del mismo instituto, grupo conocido como la Comisión de Estudio de la Epidemia del NO Bonaerense. Ambos equipos estaban formados en el modelo impulsado por el Dr. Bernardo Houssay, centrado en las ciencias básicas, medicina experimental y difusión de los resultados de investigación en publicaciones nacionales e internacionales³. En 1958, las 2 comisiones en poco tiempo, habían aislado el virus Junín.

El objetivo del estudio fue describir los síntomas y los signos neurológicos que aparecen desde las primeras 24-48 h de iniciada la enfermedad y su evolución en las formas clínicas comunes y graves. Igualmente, la descripción y el pronóstico de la forma clínica grave meningo-encefálica, sus secuelas y de las manifestaciones neurológicas tardías.

Método

Se consultaron las bases de datos argentinos e internacionales para la salud desde los inicios de la década de 1950 (PubMed, Embase y Lilacs) utilizando palabras «fiebre hemorrágica argentina», «mal de los rastrojos», «mal de Junín», plasma de convaleciente, en inglés y en castellano; también toda la información relacionada con la FHA en el Ministerio de Salud de Nación (www.msal.gob.ar), en el Ministerio de Salud de la Provincia (www.gba.gob.ar); en Congresos argentinos de Neurología (www.sna.org.ar), en publicaciones nacionales como NEUROLOGÍA ARGENTINA (revista@sna.org.ar), MEDICINA (Buenos Aires), órgano de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, La Prensa Medica Argentina, revista de la Asociación Médica Argentina (Buenos Aires), en congresos, jornadas y seminarios nacionales y regionales, en la Oficina Panamericana de la Salud, en el CONICET, en la Academia Nacional de Medicina y en la Facultad de Medicina de la UBA, donde se encuentran artículos, premios y notas acerca del contexto

histórico y socio-económico de la época y la participación activa de los Estados provincial y nacional.

Desarrollo de la investigación

Epidemiología de la FHA

Es una enfermedad infecciosa endemo-epidémica producida por el virus Junín y limitada al área de mayor producción agrícola-ganadera de la provincia de Buenos Aires, Santa Fe, La Pampa, Córdoba y Entre Ríos. Se considera una zoonosis vinculada con un reservorio en roedores silvestres de la especie *Calomys musculus* (ratón maicero), su vector natural⁴.

La población de riesgo es la que habita y trabaja en las zonas rurales de esa región, particularmente, trabajadores golondrinas, que llegan al área endémica en busca de trabajo y aún no están inmunizados.

La zona endémica de la FHA cubre aproximadamente 150.000 km², con una población estimada de riesgo de 5 millones de personas. La enfermedad predomina en hombres, con alta incidencia estacional (otoño e invierno del hemisferio sur)⁵.

Reservorio del virus: se pudo aislar el virus Junín de los géneros *Mus musculus* en el 52% de los roedores. Es un roedor que sufre una infección crónica asintomática, y muy común en ámbitos peridomésticos. Las hembras tienen crías una o más veces al año, pero las poblaciones se renuevan todos los años debido a que la vida de estos roedores es de 7 a 12 meses. El contagio humano es a través de la orina, deyecciones o saliva del roedor, que pasan al ambiente donde el hombre se contacta en su lugar de trabajo⁴. No existe el contagio interhumano. En cambio, hubo contagios entre investigadores o ayudantes del laboratorio.

Todos los años, a partir de la introducción de la vacuna, que fue incorporada al calendario nacional en el año 2007, se informaron entre 13 y 50 casos de FHA en Argentina. En el año 2018, hubo 13 casos confirmados con 5 fallecidos en toda el área endémica. Fueron adultos no vacunados, en quienes el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz podrían haber evitado el fallecimiento.

En octubre del 2018, por falta de financiamiento estatal, se interrumpió la elaboración de la vacuna contra la FHA en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) Dr. Maiztegui en Pergamino. Hasta su incorporación al «calendario de vacunación» se registraron 400-500 casos anuales con alta mortalidad. Se está remodelando la planta elaboradora, previéndose reanudar la producción de vacunas en 2021.

Virus Junín XJ

Los Arenavirus, denominados así por el aspecto arenoso del virión, incluyen, entre otros, el virus de la coriomeningitis linfocitaria, y el machupo (agente productor de la fiebre hemorrágica boliviana), que provocan en el ratón una viremia persistente, sin producir anticuerpos neutralizantes. El agente causal de la FHA fue descubierto en 1958 por Parodi et al., en material de un enfermo procedente de la ciudad de Junín, al que denominaron virus Junín XJ⁶.

El virus Junín XJ es un agente infeccioso cuya dimensión es de 20-25 nanómetros o de 90-100 nanómetros expresados en los órganos de pacientes con FHA y necesita inexorablemente parasitar a una célula viva para sobrevivir y replicarse^{7,8}. Cada virus opta por un tipo de huésped que selecciona de manera más o menos específica. Un virión, es una partícula vírica extracelular completa y consiste en un genoma de ácido nucleico empaquetado en una cubierta proteica, que por medio de sus espículas posee la clave para ingresar a la célula. Una vez ingresado, toma el control de su maquinaria molecular y ejecuta la destrucción total o parcial. Finalmente, el virus sale al espacio extracelular arrastrando constituyentes de la membrana de la célula huésped. El desarrollo de la enfermedad está ligado a reacciones inmunológicas de tipo celular^{7,8}.

Anatomía patológica

Macroscopía: en el cerebro se observa moderada congestión, sin importantes focos hemorrágicos. **Microscopia:** intensa congestión vascular meníngea y en los espacios de Virchow-Robin extravasaciones aisladas de hematíes y gliosis reaccional en el parénquima adyacente. Se observa una capilaropatía generalizada con repercusión secundaria en el intersticio de diversos órganos y tejidos, agregándose otras lesiones parenquimatosas atribuibles a la acción patogénica viral. El cuadro AP pulmonar muestra focos hemorrágicos dispersos y confluentes junto a escasos infiltrados mononucleares intersticiales atribuibles a la etiología viral⁹.

Las lesiones macro y microscópicas halladas en 15 casos de autopsias de enfermos con FHA atribuibles a la acción viral consisten en alteraciones capilares generalizadas, hemorragias multiviscerales, infiltrados linfocitarios pericárdicos y miocárdicos, hiperplasia linforreticular ganglionar, hiperplasia eritroide medular, formación de cuerpos acidófilos hepáticos, hemorragias y necrosis en las puntas de las papilas renales. Los argumentos están a favor de la acción citopatógena directa del virus Junín, pero subsiste la posibilidad de que las lesiones observadas en la FHA sean consecuencias de un mecanismo inmunitario celular¹⁰.

Descripción de la FHA y sus formas clínicas

- Formas leves, con síntomas muy atenuados y de una semana de duración; el diagnóstico se hace por la presencia de células redondas en el sedimento urinario y el estudio por inmunofluorescencia directa.
- Formas comunes (tífica, vascular y nerviosa). La forma clínica encefalítica o meningoencefalítica es la presentación más grave que lleva al coma y a la muerte.
- Formas graves (hemorrágica, encefalítica o mixtas).
- Secuelas neurológicas de la forma clínica encefalítica grave.
- Formas subclínicas o asintomáticas.
- Formas a recaída, segunda onda, o «complicaciones neurológicas tardías».

Formas leves y comunes

Periodos evolutivos de la enfermedad:

1. *Periodo de incubación* que transcurre en forma silenciosa y asintomática (de 10 a 12 días).
2. *Periodo de invasión* (de 3 a 4 días), en el cual se observa la sintomatología *enantemática*, *neurológicas*, *vascular*, *digestiva* que permiten hacer el diagnóstico precoz: fiebre (*el periodo de viremia corresponde al periodo febril*) de 38,5° en las primeras 24 h, hasta alcanzar los 39° o 40° grados en los días 3 y 4 de este periodo. La enfermedad comienza generalmente con malestares imprecisos: desgano, fatiga, inapetencia, insomnio o intranquilidad, cefaleas, mialgias, artralgias, escalofríos, mareos, e inestabilidad en la marcha. Este es un momento importante del interrogatorio orientado a establecer procedencia, tareas que realiza, vinculación con el campo, si procede de una zona endemo epidémica para la FHA, y la mayor precisión acerca de la fecha de inicio de las primeras manifestaciones de la enfermedad.

En *facies* y *fauces* se encuentran signos significativos para la orientación diagnóstica: *facies*: desde el primer día se observa un eritema color cereza o rojo vinoso en toda la cara, el cuello y en la parte superior del tórax, inyección esclero-conjuntival, y edema subpalpebral (*facies abotagada*); *fauces*: congestión difusa de la mucosa, hiperemia del paladar, faringe, encías y mucosas de cara interna de los labios de coloración rojo violácea, y red vascular de vasos sanguíneos dilatados de color rojo vinoso intenso; microvesículas y petequias en paladar blando y óseo con pequeñas sufusiones, y distintas formas de enantemas. Además, se visualizan edema y congestión peridentario que sangra con facilidad; lengua aumentada de volumen donde se ven las impresiones dentales, papilas gustativas de color rojo, sobresalientes, con aspecto de frambuesa y en la protrusión se ve un *fino temblor fibrilar*, *signo precoz de la enfermedad*; petequias en la piel de la axila y externo clavicular, puntiformes de color rojo vinoso, y adenopatías generalizadas. Edemas en la piel y en especial en las manos (mano suculenta, edematosa y cianótica). *Síntomas digestivos*: halitosis, inapetencia, náuseas, vómitos, epigastralgias. *Signos cardiovasculares*: hipotensión ortostática, bradicardia, palidez facial, sudoración, y mareos o nublamiento visual.

En *forma temprana* se observan alteraciones del sistema nervioso central y periférico: astenia, cefaleas, mialgias, artralgias, lumbalgias, náuseas, hiperestesia cutánea, insomnio, inquietud, excitación o somnolencia. En trastornos de la consciencia, la variación de la vigilancia se hace con rapidez y en cualquier sentido, y pueden pasar de la confusión al coma en horas. El sistema nervioso siempre está comprometido, aunque en grado variable. Los *signos neurológicos*: *aparecen en las primeras 24-48 h de iniciada la enfermedad*, se nota inestabilidad en la marcha y en la estación de pie, sacudidas esporádicas asimétricas, mioclonías, temblores finos, irregulares, en dedos de las manos, lengua, peribucles, que se acentúan al cambiar de posición o ejecutar un movimiento. Hipotonía muscular sobre todo en los miembros inferiores; hipo o arreflexia profunda, ambos signos están presentes desde el inicio. Reflejo palmo mentoniano positivo, simétrico, de variable intensidad, presente en más del 60% de los casos en personas menores de 50 años. Miedo, sobresaltos ante un estímulo. Si se altera la consciencia dentro de las primeras 24-48 h, puede observarse bradipsiquia, obnubilación, que adquieren mayor magnitud en su evolución hasta llegar a presentar un cuadro

típico de *delirium tremens*. En la mitad de los casos se aprecian alteraciones en la marcha con aumento de la base de sustentación, incoordinación o ataxia, signos cerebelosos o de cordón posterior. Nistagmo horizontal, paresia de la mirada vertical (supranuclear) y, a veces, anisocoria con reflejo fotomotor presente. *Aparato urinario*: oliguria, y en el sedimento urinario las «*células redondas del Milani*» que se ven desde el primer día del periodo de invasión. *Aparato respiratorio*: tos seca y la Rx muestra infiltrados bilaterales difusos. En general, hay ausencia de una sintomatología importante del aparato respiratorio, un dato de particular interés en el diagnóstico diferencial.

3. *Periodo de estado*: todos los síntomas se intensifican, el cuadro llega a su máximo desarrollo, predominando los síntomas hemorrágicos, la hipotensión arterial, la oliguria y la extensión de los signos neurológicos: es el periodo de 4 a 5 días de duración, con fiebre alta (40° C) (puede pasar a un cuadro hipotérmico, sobre todo en ciertas formas neurológicas que, por otro lado, indican un mal pronóstico). La *facies* está abotagada, con edema de párpados y pómulos, encías sangrantes, eritema vinoso en la cara y el cuello. Hipotensión arterial, bradicardia, epistaxis, hematemesis, hematuria, melenas, metrorragias, sufusiones en piel; las hemorragias son variables de poco intensas a profusas. Tos seca, suelen tener expectoración hemoptoica y hemoptisis de variada intensidad que pueden llevar a la muerte. El sangrado obedece a distintos mecanismos: 1) alteración de la permeabilidad vascular universal; 2) trombocitopenia, uno de los signos cardinales de la enfermedad; 3) función plaquetaria anormal; 4) alteración de la coagulación con activación de la fibrinólisis, y 5) anomalías en la homeostasis que incluyen la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y disminución de los factores III, IX y XI, y 6) valores aumentados de factor V y fibrinógeno.

Los síntomas y los signos del sistema nervioso marcan la progresión de la enfermedad: obnubilación, indiferencia, incoherencias, desorientación témporo-espacial, inquietud, marcha anormal, excitación, alucinaciones, delirios, coma. nistagmos (horizontal, vertical, rotatorio), temblores finos de lengua, manos, peribucles, hipotonía, hipo o arreflexia profunda, reflejo palmo mentoniano positivo, mioclonías, convulsiones, déficits motores focales, hiperestesia generalizada, rigidez de nuca, signos cerebelosos, y estado comatoso. *Aparato digestivo*: halitosis, vómitos, hemorragias gástricas o esofágicas, melenas o proctorragias. *Aparato respiratorio*: tos seca, a veces acompañada por expectoración hemoptoica, hemoptisis, y en las formas que evolucionan a predominio hemorrágico pueden llevar a la muerte. *Aparato genitourinario*: oliguria, hematuria y en la mujer, metrorragias¹¹⁻¹³.

4. *Periodo de convalecencia*: con una duración de 2 a 4 días, con distintas características según la forma clínica y con síntomas vasculares, digestivos, del sistema nervioso, renales, todos con una muy lenta recuperación y larga convalecencia.

Durante la segunda semana de la enfermedad comienza la mejoría en el 70-80% de los pacientes. En el 20-30% restante se

presentan las manifestaciones hemorrágicas o neurológicas severas y las sobreinfecciones bacterianas. La tasa de letalidad de la FHA sin tratamiento llega al 20-30%.

Laboratorio de la FHA

El laboratorio ocupa un lugar muy importante en el diagnóstico. Una tríada de análisis simples y con resultados muy rápidos hace el diagnóstico precoz de esta enfermedad: la observación del sedimento urinario, el recuento de plaquetas y de glóbulos blancos. La serología confirma el cuadro clínico.

1. Análisis del sedimento urinario: proteinuria, cilindros hialinos y granulados, células redondas de Milani con presencia constante en todos los pacientes; son células redondeadas elípticas, en raqueta, pigmentadas y de aspecto quístico. Presentan un notable color amarillo intenso. Aparece el primer día y persisten hasta el día 10-15 si el paciente no ha usado plasma de convaleciente. Si el paciente es tratado desaparecen entre el primer y segundo día.

En sangre: se observa leucocitopenia (hasta 1.000) y trombocitopenia (hasta 20.000) progresiva hasta el sexto o séptimo días. Las plaquetas se recuperan al noveno y décimo días. Los leucocitos y las plaquetas tienen un valor diagnóstico y evolutivo. Cuando los pacientes reciben plasma de convaleciente, la recuperación de los glóbulos blancos y las plaquetas es muy precoz. Las transaminasas hepáticas están elevadas. El cloro sérico y urinario está siempre bajo. La urea es alta. Las proteínas séricas muestran un notable descenso.

El recuento plaquetario es de importancia diagnóstica y pronóstica y los controles diarios indican la evolución de la enfermedad. Cuando el número de plaquetas desciende o se estabiliza por debajo de cifras normales, es un indicio de estacionamiento del proceso y, si hay descenso, indica mal pronóstico. La bradicardia es un signo de buen pronóstico, mientras que la taquicardia de mal pronóstico. La disnea, es un signo de gravedad^{14,15}.

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico virológico en fase aguda de la enfermedad tiene valor predictivo positivo del 100% y permite confirmar el diagnóstico. Sin embargo, en aquellos pacientes que no están en fase de viremia tiene menos sensibilidad que el diagnóstico serológico con detección de anticuerpos neutralizantes mediante tecnología ELISA. Los test serológicos son útiles para hacer estudios epidemiológicos y vitales para identificar a donantes de plasma.

Forma clínica grave

La encefalitis o meningoencefalitis en la FHA es un fenómeno tardío, alrededor del 9.º día de la enfermedad, de extrema gravedad, nunca de inicio, y posiblemente como respuesta a una reacción inmunológica de hipersensibilidad celular o tardía. El paciente con FHA que ingresa con una forma clínica común, que en general es de buen pronóstico, luego del quinto día, la enfermedad puede evolucionar rápidamente hacia formas

graves: nerviosa, hemorrágica o mixta. Ocurre en el 8.º, 9.º o más días de la enfermedad. Predominan temblores marcados, incoordinación, ataxia, confusión mental, agitación, convulsiones y coma. El LCR de esta forma clínica generalmente es claro, pero puede ser xantocrómico o hemorrágico. Presenta proteínas y glucosa generalmente elevadas, células alrededor de 250 por mm³ de predominio de mononucleares. La electroforesis muestra como hallazgo característico la presencia de IgG aumentada en todos los casos. El hallazgo es estrictamente monoclonal. La anatomía patológica (AP) mostró, en cerebros de pacientes fallecidos con una encefalitis, infiltrado de grandes mononucleares y sobre todo perivasculares. Las neuronas pueden mostrar varios procesos degenerativos, con gran movilización de histiocitos^{16,17}.

Secuelas neurológicas de las formas clínicas graves de la enfermedad

En pacientes recuperados, las secuelas neurológicas son escasas y moderadamente incapacitantes, relacionadas con la estabilidad en la marcha, la bradicinesia y las funciones fonatorias y deglutorias. Se examinó a 8 pacientes que entre 1 y 6 años antes habían presentado una forma severa de la enfermedad. Se encontraron 3 tipos de signos secuelares: 1) signos extrapiramidales (temblores, hipomimia y bradicinesia); 2) signos mesencefálicos-cerebelosos (hipotonía, disminución de la fuerza, inestabilidad en la marcha, y nistagmo, y 3) signos ponto-bulbares (disfagia, disartria, paresia faringo-laríngea). Esto significa que, en estas estructuras, tronco cerebral y diencefalo, asientan las complicaciones o las secuelas neurológicas más frecuentes. El LCR fue normal, normotenso, sin alteraciones electroforéticas, y siempre negativo en cuanto a la investigación virológica^{18,19}.

Formas subclínicas o asintomáticas de la FHA

Las formas clínicas asintomáticas siempre fueron sospechadas de su existencia, pero la única forma de confirmarlas fue por exámenes de laboratorio. Mediante encuestas serológicas realizadas al personal de salud que trabajaba con material infectado de virus Junín y utilizando técnicas de neutralización de anticuerpos, se reveló que el 25% tenía sueros positivos²⁰.

Encuestas serológicas realizadas en 3.000 personas que vivían en la zona de Junín y en 235 sueros de ciudadanos de 18 años que ingresaban al servicio militar (sin historia clínica de FHA) se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-Junín, revelando una infección subclínica entre el 4,7 y el 6,4%. Las muestras fueron procesadas en la Cátedra de Microbiología de la UBA²⁰.

Complicaciones neurológicas tardías-recaída o segunda onda

La observación de un cuadro neurológico tardío en pacientes que habían presentado FHA —en zona endemo-epidémica— era conocida como «recaída o segunda onda». Predominaba en adultos jóvenes del sexo masculino con residencia o labores

agrícolas en áreas rurales. Como no había publicaciones en este sentido, se decidió investigarlo.

Se estudió a 21 pacientes atendidos en el Centro de Investigación y Tratamiento de la FHA en la ciudad de Junín. Estuvieron internados entre 15 y 60 días, y controlados por un mínimo de 6 meses. Todos eran residentes en el área endémica. Se realizaron los siguientes estudios: 1) laboratorio de rutina: hemograma, enzimas, test serológicos, inmunoelectroforesis en el LCR y sangre; 2) electroencefalograma; 3) LCR, y 4) tomografía computarizada de cerebro²¹.

Características clínicas del cuadro neurológico

- a. Antecedentes: pacientes que han presentado una forma clínica leve o común de FHA, cuya duración fue de una a 2 semanas con recuperación total y alta sin secuelas y asintomáticos.
- b. Regresan a la consulta con un síndrome neurológico agudo entre 3 y 5 semanas de iniciada la enfermedad, con un máximo de incidencia entre los 25 y 30 días, aunque es posible verlo hasta los 90 días.

Los síntomas y signos más importantes encontrados en el examen fueron: síndrome cerebeloso con signos de paleo y de neocerebelo (daño de vermis y hemisferios cerebelosos); signos de neuropatía periférica, disestesias, hipotonía, hipotrofia muscular, hipo o arreflexia generalizada, afectación de pares craneales, de los cuales la diplopía es la más frecuente. Anosmia, disartria, trastornos visuales (amaurosis, hemianopsia); nistagmo, vértigo —sobre todo de tipo posicional—, sordera; reflejo palmo mentoniano —expresión de daño cortical y subcortical difuso—; signos extrapiramidales —con marcado temblor y rigidez. El síndrome cerebeloso, los signos de neuropatía periférica y la diplopía representan los signos más comunes del presente cuadro. Esta complicación neurológica tardía es rápidamente progresiva y se desarrolla en horas hasta en 3 a 4 días, puede acompañarse de un síndrome febril, aunque con la particularidad de que todos los signos relacionados con el diagnóstico de la enfermedad de inicio, clínico y de laboratorio, son normales. La tomografía axial computarizada fue normal. Los electroencefalogramas fueron anormales pero inespecíficos. El LCR fue normal o con una pleocitosis de 100 células con predominio de mononucleares y valores normales de glucorraquia. Las proteínas fueron normales o ligeramente aumentadas. La inmunoelectroforesis fue normal en la mayoría de los enfermos y solo en algunos hubo aumento de IgG. En esta forma clínica no hay alteración de la consciencia, manifestaciones cardiovasculares ni alteraciones en el laboratorio típicas de la FHA. La evolución de esta «recaída o complicación neurológica tardía» es habitualmente buena, entre los 15 y 90 días, sin déficits neurológicos focales o con disfunciones menores, aunque hay casos con tiempo de recuperación más prolongados. Algunos pocos pacientes sufrirán secuelas definitivas, como trastornos en la marcha, vértigo, compromiso de la agudeza visual, hipoacusia mixta bilateral, signos extrapiramidales, disartria, ataxia, cansancio y bajo rendimiento laboral²¹. Esta complicación neurológica tardía es un trastorno inflamatorio, postinfeccioso, de curso monofásico y sin un tratamiento estándar.

La frecuencia de esta complicación es del 10 al 30% de la totalidad de los enfermos. El aumento de gammaglobulina IgG en el LCR selectiva, producida en el SNC y representando anticuerpos, apoyaría la relación inmunológica, siendo la hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T la presunta causa de la agresión neurológica.

Diagnóstico diferencial de los síndromes febriles agudos

Se deben incluir especialmente los «síndromes febriles inespecíficos», aquellas enfermedades de curso autolimitado, sin tendencia a la cronicidad, de evolución definida, y potencialmente letales o que evolucionan con restitución ad integrum. Presentan un curso bifásico (concepto patogénico y clínico) y responden a un espectro etiológico muy amplio. Este grupo de enfermedades tiene una importancia enorme y requiere una pronta sospecha y diagnóstico temprano.

Es importante estar alerta ante un enfermo que cursa un «síndrome febril agudo inespecífico» en adultos previamente sanos, de menos de una semana de evolución y causa desconocida que incluyen una gran variedad de enfermedades infecciosas endémicas algunas de las cuales son más comunes en Argentina, como el dengue, zika y chikungunya, el síndrome pulmonar por hantavirus, leptospirosis y otras con menor incidencia en la región como la fiebre tifoidea, rickettsiosis, fiebre amarilla, encefalitis de San Luis, meningoencefalitis del oeste del Nilo, meningococcemia, paludismo, hepatitis virales, mononucleosis infecciosa y citomegalovirus. En el diagnóstico diferencial también deben incluirse las enfermedades de causa no infecciosas, como son los trastornos hematológicos.

Es interesante advertir que dentro de las fiebres hemorrágicas víricas producidas por Arenavirus (tacaribe, aislado en Trinidad; virus Junín, en Argentina, coriomeningitis linfocitaria; fiebre hemorrágica de Corea (Unión Soviética, 1953), epidemia del este de Rusia llamada nefrosis-nefritis hemorrágica; fiebre hemorrágica de Lassa (Nigeria, 1969, virus de Lassa, en África occidental); fiebre hemorrágica boliviana (San Javier, 1963, virus machupo), la FHA es la única que realiza con esta frecuencia una «complicación neurológica tardía» o meningoencefalitis postinfecciosa²².

Sin embargo, otras enfermedades infecciosas endémicas (p. ej., dengue^{23,24} y zika²⁵⁻²⁷) y la enfermedad infecciosa emergente COVID-19²⁸⁻³² también pueden presentar manifestaciones neurológicas tardías como respuesta inmunomediada (tablas 1 y 2).

Tratamiento

Antecedentes del uso de plasma de convaleciente

En 1901, Emil von Behring recibió el primer premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo, que demostró que el plasma puede usarse en la difteria. En 1918, cuando el mundo padecía una mortal pandemia de influenza (gripe española), un tratamiento comenzó a resultar eficaz: usar sangre de pacientes recuperados y la tasa de mortalidad se redujo al 20%.

Tabla 1 – Complicaciones neurológicas tardías asociadas a FHA, dengue, zika y COVID-19: presentación clínico-neurológica según el intervalo que transcurre desde el inicio de la infección

FHA Ruggiero et al. ²		Encefalitis o meningoencefalitis, fenómeno tardío de inicio el 9.º día del comienzo de la enfermedad			Síndrome cerebeloso, neuropatía periférica, hipotonía, hipotrofia, arreflexia, anosmia, palmo mentoniano +, signos extrapiramidales diplopía, anosmia, disartria
Dengue ^{23,24}	Encefalitis (virus neurotrofo), meningitis, mielitis, encefalopatías, convulsiones, letargo, coma	Encefalitis, mielitis, cerebelitis, neuritis óptica, ACVi y ACVh, SGB y EAD postinfecciosa de aparición en la fase de convalecencia			
Zika ^{25,26,27}	Microcefalia y anomalías fetales		SGB se da fuera del periodo de viremia. Encefalitis, cerebelitis, EAD, mielopatía inflamatoria y afectación de nervios craneales ACVi, ACVh, AIT, ACVi de grandes vasos, encefalitis, meningitis, mielitis, vasculitis, MG, déficits cognitivos y parkinsonismo	EMDA, SGB y otras neuropatías autoinmunes asociadas con SARS-CoV-2, SIM-C y otras neuropatías autoinmunes asociadas con SARS-CoV-2	
COVID- 19 ²⁸⁻³²					
	Inicio de la incubación enfermedad < 7 días	0 días	7/8/9 días	10 días	14 días
		Síndrome febril agudo inespecífico: fiebre, cefaleas, tos, cansancio, mialgias, artralgias, conjuntivitis, otros			
					3.ª semana
					4.ª semana
					5.ª semana
					6.ª semana
					60 días
					90 días

FHA: las «manifestaciones neurológicas tardías» comienzan entre la 3.ª y la 5.ª semana de iniciada la enfermedad.

Dengue: las «manifestaciones neurológicas tardías», de patogenia inmunomediada, aparecen luego de los 7 a 30 días de la infección.

Zika: el SGB es la «complicación neurológica tardía» más frecuente, ya sea en su forma clásica o en alguna de sus variantes

COVID-19: el día 8/9 de la evolución clínica es el límite entre el inicio de la recuperación o agravamiento, con aparición de las complicaciones respiratorias y neurológicas. Las «complicaciones neurológicas tardías» aparecen entre la 2.ª y 6.ª semana de iniciada la infección

ACVh: accidente cerebrovascular hemorrágico; ACVi: accidente cerebrovascular isquémico; AIT: ataque isquémico transitorio; COVID: coronavirus disease; EAD: encefalomielitis aguda diseminada; EMDA: encefalomielitis diseminada aguda; FHA: fiebre hemorrágica argentina; MG: miastenia gravis; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo–coronavirus-2; SGB: síndrome de Guillain-Barré; Guillain-Barre; SIM-C: síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico.

Tabla 2 – Enfermedades infecciosas endémicas y COVID-19: manifestaciones neurológicas tardías como respuesta inmunomediada postinfecciosa

	Presentación clínica	Laboratorio y radiología	Manifestaciones neurológicas	Diagnóstico y tratamiento
FHA Ruggiero et al. ²	Arenavirus-zoonosis endémica. Antecedentes de residencia o tareas agrícolas en zona endémica. Contacto con áreas contaminadas con orina heces o saliva de roedores. Fiebre de < 6 días de evolución, síntomas exantemáticos, vasculares, neurológicos, digestivos. Se inicia con fatiga, inapetencia, insomnio, cefaleas, artralgias, escalofríos, mareos, mialgias. Ausencia de síntomas importantes del aparato respiratorio	Leucopenia < 4.000, a < de 2.500/mm ³ . Trombocitopenia de < 100.000/mm ³ . Células redondas de «Milani» en orina. Rx de tórax: infiltrados difusos; puede progresar con hemorragias. AP: en SNC congestión vascular meníngea. En espacios de Virchow-Robin se observaron extravasaciones de hematíes. En parénquima adyacente, gliosis reaccional. Lo más notables es una capilaropatía generalizada con repercusión secundaria en el intersticio de diversos tejidos. AP pulmonar: focos hemorrágicos dispersos y confluentes	Sin contagios interpersonales. Manifestaciones neurológicas precoces del SNC y SNP aparecen en las primeras 24-48 h de iniciada la afección con inestabilidad en la marcha y en la estación de pie; mioclonías, temblor fibrilar, irregular, de dedos, manos, lengua y peribucal; hipotonía muscular, arreflexia, signo de Marinesco, hiperestesia cutánea, alteración de la consciencia desde la obnubilación al delirio. Los signos se agravan con la progresión de la enfermedad. Formas clínicas de la FHA: a) formas comunes; b) formas graves; (encefáltica, hemorrágica o mixtas) y c) las manifestaciones neurológicas tardías que aparecen entre los 20 y 30 días de iniciada la enfermedad	Serología positiva para FHA. Método directo: RT-PCR en tiempo real de muestra de suero obtenida antes de la inyección del plasma inmune. Método indirecto: ELISA IgG en la convalecencia. Identifica anticuerpos luego de los 60 días de enfermedad. Evalúa seroconversión: confirma (+) o descarta (–) FHA. Tratamiento y prevención: plasma inmune antes del 5.º día de iniciada la enfermedad. Vacunación con CANDID-1 dirigida a personas mayores de 15 años. Efectividad del 95,5%. Una inoculación de por vida
Dengue ^{23,24}	Arbovirus dengue. Se transmite por la picadura de la hembra de un mosquito hematógeno, el Aedes aegypti. Dos presentaciones clínicas: DEN clásico y DEN hemorrágico. Se inicia con fiebre < de 7 días de duración. Área endémica, picadura de mosquito dentro de las últimas 2 semanas y en zona de casos con DEN síntomas: fiebre alta, inicio brusco, bradicardia, cefaleas, dolor retroocular, erupción en la piel exantema, mialgias, artralgias, dolor abdominal, hepatomegalia, náuseas, vómitos, diarrea, tos, sangre en encías y nariz	DEN hemorrágico: trombocitopenia menor de 100.000/mm ³ y hemoconcentración, linfopenia (aumento del hematocrito), alteración de enzimas hepáticas, hepatomegalia, hipoalbuminemia. Hipotensión, hemorragias graves o derrame pleural bilateral en contexto de extravasación plasmática. Diagnóstico durante las manifestaciones neurológicas: PCR en sangre y LCR. IgG y IgM específicas en LCR. RM de cerebro: edema, lesiones del hipocampo, el cíngulo y área temporal, tálamo, corteza cerebelosa y captación de Gad., por meninges. Riesgo de ACV sobre todo hemorrágico: Vasculitis, trombocitopenia grave, insuficiencia hepática, tiempo de protrombina alargado y coagulación intravascular diseminada. RM de cerebro: hemorragias en los ganglios de la base, hematomas múltiples, hemorragia pontina y cerebelosa bilateral. Hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragias masivas	Sin contagios interpersonales. Las manifestaciones neurológicas (5,6-14,6%) aparecen en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. El virus del dengue es neurotrópo. La encefalopatía es el síndrome neurológico más común (0,5-6%). Encefalitis y meningitis están asociadas a la fase aguda. Las manifestaciones neurológicas tardías: aparecen luego de 7 a 30 días de la infección: Encefalitis, mielitis, cerebelitis, neuritis óptica, maculopatía, miositis, y vasculitis. ACVi y hemorrágicos ocurren en la fase de convalecencia (incidencia: 0,26%) Guillain-Barré y la EMAD de aparición en la convalecencia, son cuadros clínicos postinfecciosos, resultado de una reacción inmunológica mediada por células	Serología + para DEN. Método directo: muestra tomada hasta los 7 días de inicio de la fiebre, al detectar secuencias genómicas virales por medio de RT-PCR, o el antígeno de la proteína no estructural de DEN1 (NS1) por inmunoanálisis. Método indirecto: luego de ≥ 4 días después del inicio de la fiebre, los anticuerpos IgM contra el virus se pueden detectar por medio de MAC-ELISA que como la RT-PCR han sido aprobadas como pruebas diagnósticas in vitro. Detección del antígeno viral en tejido cerebral o ARN en LCR, son evidencia del carácter neurotrópo del virus del dengue. No tiene tratamiento específico. Terapia de soporte.

Tabla 2 – (continuación)

	Presentación clínica	Laboratorio y radiología	Manifestaciones neurológicas	Diagnóstico y tratamiento
Zika ²⁵⁻²⁷	Arbovirus zika de la familia Flaviviridae. Comparte el mismo vector con otros Arbovirus como dengue y chikungunya. La transmisión es generalmente vectorial a partir de mosquitos infectados (género Aedes). Otra vía de transmisión es la sexual y a través de transfusiones y trasplantes. La incubación es de 3 a 12 días. En humanos, el periodo de viremia dura de 5 a 7 días después de la aparición de los síntomas. La clínica de inicio es similar a otras infecciones por Arbovirus: fiebre, cefaleas, mialgias, anorexia, conjuntivitis, artralgias, edema periarticular y exantema maculo papular. Los síntomas clínicos en las embarazadas son iguales que en el resto de la población. Tener en cuenta a las personas que residan o hayan viajado a zonas con circulación de ZIKV en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas. Se debe considerar la infección por virus zika como diagnóstico diferencial, o contacto sexual de riesgo para zika	Guía para la vigilancia de la infección por virus zika y recomendaciones para el equipo de salud, en: www.msal.gov.ar. Caso probable de SGB asociado a infección por virus zika: caso sospechoso de SGB asociado a la infección por el virus zika que presente anticuerpos IgM anti-ZIKV, sin hallazgo de laboratorio que indiquen infección por otros flavivirus. Caso confirmado de SGB asociado a infección por virus zika: caso sospechoso de SGB asociado a infección por virus Zika y con resultados positivos para: a) detección de RNA de virus de zika o aislamiento viral en muestras de suero, orina o tejidos, o b) prueba de neutralización positiva para ZIKV con papel de flavivirus en par serológico con 10 a 15 días de intervalo entre las muestras (títulos ≥ 20 y 4 o más veces mayores que para otros flavivirus, o c) en fallecidos, detección molecular del genoma viral o aislamiento viral a partir de tejido de autopsia o fresco	Sin contagios interpersonales. Las complicaciones neurológicas pueden aparecer en la fase aguda o después de ella. El SGB es la «manifestación neurológica tardía», más frecuente, y se da fuera del periodo de viremia. Menos frecuentes son encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria y alteración de los pares craneales. El riesgo en las embarazadas afectadas por el virus zika reside en la probabilidad de producir anomalías del SNC del feto, restricción del crecimiento intrauterino, mortalidad fetal o abortos como consecuencia de una infección congénita. La asociación observada con mayor frecuencia ha sido microcefalia u otras anomalías intracraneales y esqueléticas	El diagnóstico puede realizarse por métodos directos o serológicos y la elección del método depende del tiempo de evolución del cuadro al momento de tomar la muestra, considerando duración de la viremia, tipo de muestra y excreción de virus el inicio de la repuesta inmune. El diagnóstico de laboratorio es complejo porque algunas pruebas utilizadas pueden dar reacciones cruzadas entre distintos flavivirus. Se recomienda intentar la identificación viral en suero o en orina mediante RT-PCR, así como la detección de anticuerpos IgM en muestra de suero por ELISA. Igualmente puede investigarse en el LCR. Tratamiento, ver: área del SNP. Guía de práctica clínica. Manejo de pacientes con SGB. Sociedad Neurológica Argentina

Tabla 2 – (continuación)

	Presentación clínica	Laboratorio y radiología	Manifestaciones neurológicas	Diagnóstico y tratamiento
COVID-19 ²⁸⁻³²	El SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus. Reservorio: murciélagos u otros animales domésticos o salvajes podrían tener un papel importante como reservorios zoonóticos que permitan transmitir virus a humanos. El cuadro se inicia con fiebre, tos seca, diarrea, fatiga y disnea. Cefaleas, congestión nasal, mialgias, conjuntivitis, dolor de garganta, anosmia, ageusia, erupciones cutáneas o cambio de color en los dedos de las manos y los pies. Una de cada 5 personas evoluciona a estados graves con distrés respiratorio. Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). SaO₂/FiO₂ o relación PaO₂/FiO₂. Hallazgo característico en laboratorio y anomalías en la TAC de tórax (linfopenia, trombocitopenia, creatinina alta y opacidad en vidrio esmerilado del pulmón). Algunas manifestaciones neurológicas se presentan en forma temprana (confusión, desorientación, agitación) y otras son comunes en infecciones graves. Pacientes con lesión muscular: CK alta, neutrofilia, linfopenia, niveles altos de proteína C reactiva, dímero D elevados. El daño muscular se asocia a daño multiorgánico. La COVID-19 respiratoria es el eje central	La enfermedad cerebrovascular y la COVID-19 podrían ser debidas a una hipercoagulabilidad proinflamatoria con elevada proteína C reactiva, aumento del fibrinógeno y dímero D muy elevado que causan microangiopatía y trombosis generalizada. La disfunción endotelial lleva el cerebro a complicaciones macro y microvasculares que se confirma con detección del virus en el LCR o en tejido cerebral, o evidencia de anticuerpos específicos intratecales para SARS-CoV-2. AP: muestra que el ARN y las proteínas del SARS-CoV-2 pueden detectarse en el SNC. El hallazgo más común es la neuroinflamación marcada en el tallo cerebral. Evidencia serológica de una infección aguda significa detección de IgM (al inicio) e IgG, seroconversión a los 13 días de iniciado los síntomas de la COVID-19 (aparece más tarde). Encefalopatías (asociadas a infección por el virus SARS-CoV-2) que duran horas o días en manifestarse con cambios en la conducta, déficits cognitivos, síndrome prefrontal, convulsiones y lesión piramidal, y en los niveles de consciencia con leptomeníngeo, hiperintensidades clínicas de delirium o estado de coma. LCR: pleocitosis y proteínas elevadas. RM de cerebro: realce confluentes, bilateral en lóbulo temporal y tálamo, necrosis aguda, hipoperfusión fronto-temporal, lesiones isquémicas. La encefalopatía es frecuente en personas mayores y se asocia con mayor morbimortalidad	Con contagios interpersonales. Las manifestaciones neurológicas son reportadas por efecto directo del virus sobre el SNC y SNP, o parainfeccioso, o respuesta inmunomediada postinfecciosa, 7-9 días o semanas después del inicio de la enfermedad. Enfermedades asociadas a COVID son: a) ACV (asociado con hipercoagulabilidad, disfunción endotelial o embolia cardiogénica). ACVi de grandes vasos, en pacientes jóvenes, con síntomas que comienzan a los 10 días (media) del inicio de la enfermedad respiratoria; b) encefalitis, meningitis, mielitis, vasculitis del SNC; miastenia gravis, déficits cognitivos y parkinsonismo; c) EMAD, SGB y otras neuropatías periféricas autoinmunes asociadas con SARS-CoV-2 (de inicio dentro de las 2 y 6 semanas de la infección aguda confirmada); d) SIM-C (fiebre, dolores musculares, y vasculitis). Enfermedad postinfecciosa inmunomediada, que aparece de 2 a 5 semanas después del contacto o haber tenido COVID-19 (leve o asintomático). Complicación tardía, rara y grave en niños y adolescentes. La respuesta inmunitaria mediada por la infección y la inflamación causa trastornos en el SNC y SNP	Confirmación de SARS-CoV-2 por test (p. ej., RT-PCR, hisopado nasal), detectado en LCR o evidencia de anticuerpos específicos en suero o prueba de antígenos. Son vulnerables las personas mayores con enfermedades crónicas y con comorbilidades (p. ej., EPOC, cáncer, factores de riesgo cardiovascular, HTA, diabetes, obesidad, dislipidemia, fibrilación auricular). Prevención. Medidas higiénicas: a) uso de mascarillas; b) mantener distanciamiento social; c) lavado de manos. Tratamiento: antivirales, remdesivir, corticoides (dexametasona), atorvastatina, aspirina, O₂, suero hiperinmune, aplicación temprana de plasma de convaleciente y anticuerpos monoclonales. En pacientes con niveles muy altos de dímero D se recomienda evaluar anticoagulación profiláctica para reducir riesgo de trombosis. Vacunas para prevenir la COVID-19

Posteriormente, se registran usos en estudios soviéticos y alemanes sobre prevención y tratamiento de la gripe estacional en las décadas de 1950 y 1960. Más recientemente, se usó en 2003 en el brote de SARS-HCoV (síndrome respiratorio agudo severo). En esa oportunidad, se registraron casos que mostraron mejoría objetiva después de recibir plasma de convaleciente y ahora se prueba la aplicación en el SARS-CoV-2 (COVID-19).

El uso de plasma de convaleciente (plasma inmune específico, plasma de pacientes recuperados) como investigación acerca de su eficacia en la FHA comenzó en la década de los 50. Desde los inicios, su utilización mostró buenos resultados, con una reducción importante en las cifras de mortalidad.

El término plasma es genérico e incluye también sangre fresca entera que rápidamente se inyecta al paciente en cantidad de 500 ml. El plasma del paciente recuperado puede ser conservado congelado durante meses o años, ya que pueden mantener hasta 2 años o más niveles adecuados de anticuerpos. La dosis de plasma que se usó fue de 250 a 500 ml.

Apoyo experimental para el uso del plasma de convaleciente

Fue realizado por Parodi et al., quienes utilizaron el cobayo porque es el que mejor reproduce experimentalmente la enfermedad humana, con un cuadro clínico, hemático y anatómo-patológico muy similar³³. Parodi et al. utilizaron en el animal inmunosueros equivalente al plasma de convaleciente que se usaba en el hombre. Este tratamiento se efectuó antes de inocular el virus Junín para conocer su acción preventiva: en el inicio de la enfermedad (5 días) y durante el periodo de estado (9 días)³⁴. Cuando los inmunosueros homólogos fueron aplicados al quinto día de la infección, el 58% de los cobayos resultaron protegidos, pero cuando se utilizó a los 9 días de inoculado el virus Junín no hubo protección y todos los cobayos murieron. La experiencia mostró la eficacia de los inmunosueros en el cobayo, así como el plasma en el hombre. La infección viral es un proceso intracelular y la acción de los anticuerpos puede ser poco efectiva. Esa acción puede ejercerse cuando el virus está en el espacio extracelular.

El tratamiento con plasma debe hacerse hasta el quinto día de la enfermedad

El diagnóstico de certeza clínico-neurológico, y particularmente del laboratorio, permite indicar un tratamiento específico dentro de los 5 días de iniciada la enfermedad³⁵. Si miramos la evolución clínica de aquellos que recibieron plasma de convalecientes dentro de los primeros 5 días, es notable el cambio del sensorio. Estos cambios se ven en horas, manifestado por una rápida mejoría en su conexión con el medio y en su estado de confusión. Habitualmente, el paciente con FHA presenta indiferencia, obnubilación, estupor o coma. Otras veces se lo ve excitado, hipersensible, temeroso, con algiás difusas, y siempre asociado a diferentes grados de confusión. La terapia acorta la evolución de la enfermedad.

En los pacientes que reciben plasma como tratamiento, las células redondas en orina desaparecen en 24 h, igualmente disminuyen la albuminuria y el número de cilindros

granulosos, epiteliales y hemáticos. La oliguria es habitual pero no es signo desfavorable.

El plasma se obtenía de un paciente que había presentado FHA a partir del día 60 a contar del primer día de enfermedad. Se evitó hacerlo antes de esta fecha porque en algunos enfermos se encontraron viremias para Junín XJ hasta los días 30 o 40 de la enfermedad. Se prefería extraer plasma en el mismo año que presentó la enfermedad o en los 3 a 4 años siguientes. Los dadores debían tener reacción de fijación de complemento positiva, para asegurar que los anticuerpos eran los específicos para el virus Junín.

Durante las 23 epidemias anuales consecutivas de FHA observadas entre 1959 y 1983, un grupo de 4.433 pacientes fueron tratados en Junín, Buenos Aires, con plasma de convalecientes; la tasa de mortalidad general fue del 3,3%. En 1958, antes de que se utilizara el plasma, la tasa de mortalidad en 448 pacientes que recibieron tratamiento convencional fue del 42,8%. La diferencia observacional entre ambos grupos fue muy significativa y demostraba el valor del plasma en el tratamiento de esta enfermedad³⁶.

En 1979, Maiztegui et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico, doble ciego, controlado al azar, en 217 pacientes con FHA tratados con plasma inmune dentro de los 8 días posteriores al inicio de la enfermedad; tuvieron una mortalidad mucho menor que los que recibieron plasma normal. Este ensayo terminó con la controversia respecto del plasma e inició una nueva era en el tratamiento con plasma de convaleciente³⁷.

Finalizado este estudio, un análisis retrospectivo reveló una fuerte asociación entre el tratamiento con plasma inmune de pacientes en la etapa aguda de la enfermedad y la readmisión con un síndrome neurológico tardío en el 8 al 10% de los casos, sugiriendo un mecanismo inmunológico en su patogénesis. Aunque estas recaídas son generalmente benignas, algunos pocos pacientes pueden presentar manifestaciones neurológicas severas³⁷.

El tratamiento efectivo de la FHA consiste en la administración de plasma inmune específico (con anticuerpos neutralizantes) en una dosis de 3.500 UT/kg de peso, dentro de los primeros 8 días de la enfermedad.

Medidas de prevención para la FHA

Transmisión: el virus Junín se encuentra en algunas especies de roedores del campo. Construyen sus nidos en campos cultivados, borde de los alambrados, vías férreas, aguadas y banquinas de caminos que cruzan localidades. Estos roedores eliminan el virus por saliva y orina, contaminando el medio en el que viven, a partir del cual el hombre se infecta por contacto.

Se recomienda mantener una higiene cuidadosa, principalmente de manos, y cambio de ropas cada vez que se hayan frecuentado zonas con roedores. Usar calzado cerrado; no introducir tallos, hojas o granos en la boca; y no acostarse sobre bolsas o en el suelo; comer y dormir en habitaciones limpias. En las viviendas rurales, se debe realizar el control de roedores periódicamente en los ámbitos domésticos y peridomésticos. La principal forma de prevenir la FHA es mediante la vacunación —Candid # 1—, vacuna de virus Junín vivo atenuado. La vacuna comenzó a aplicarse a partir de 1991 hasta 2003, producida en Estados Unidos, registrándose uno notable

descenso en los casos registrados. La inmunización demostró ser inocua, inmunogénica y con un 95,5% de efectividad. Se aplica en personas sanas, mayores de 15 años, en una sola dosis en áreas endémicas y al menos un mes antes de que se realicen las actividades de riesgo.

Conclusiones

La mayoría de las zoonosis tienen en su inicio un cuadro prodrómico similar y recién en el periodo clínico surgen los síntomas y los signos tempranos de la enfermedad.

El médico debe estar alerta ante el diagnóstico diferencial de las diferentes enfermedades infecciosas endémicas y evitar las consecuencias de un diagnóstico tardío. En la FHA, junto a los síntomas del periodo febril y de invasión, aparecen dentro de las primeras 24-48 h los primeros síntomas y signos neurológicos. El diagnóstico de certeza clínico-neurológico y particularmente de las pruebas de laboratorio —células redondas en el sedimento urinario, leucocitopenia y trombocitopenia— permiten la indicación de un tratamiento específico —plasma de convaleciente— dentro de los primeros 5 días de la enfermedad evitando de esta manera la progresión a formas clínicas graves (encefálica, hemorrágica o mixta), con elevada tasa de mortalidad.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación alguna para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a Patricia Rizzardi y a la Lic. Alba Mucci por su valiosa asistencia técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arribalzaga RA. Una nueva enfermedad epidémica a germen desconocido: hipertermia, nefrotóxica, leucopénica y enantemática. *Día Médico* (Buenos Aires). 1955;27:1204-10.
2. Ruggiero HA, et al. Fiebre hemorrágica argentina. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1982.
3. Pirosky I, Zuccarini J, Molinelli Wells E, Barrera Oro J, Martini P, Copello A. Virosis hemorrágica del Noroeste Bonaerense, 15. Buenos Aires: Instituto Nacional de Microbiología; 1959.
4. Sabattini MS, Lola E, González del Río LE, Díaz G, Vega VR. Infección natural y experimental de roedores en virus Junín. *Medicina* (Buenos Aires). 1977;37:149-61.
5. Maiztegui JI. Epidemiología de la fiebre hemorrágica argentina. *Ciencia e Investigación* (Buenos Aires). 1977;33:361.
6. Parodi AS, Greenway DJ, Ruggiero HR, Rivero S, Frigerio MJ, Mettler N, et al. La etiología de la FHA epidémica de la Pcia. de Bs As. *Día Médico*. 1959;31:249.
7. Lascano EF, Berría MI. Microscopía electrónica de virus Junín en cultivos primarios de riñón de conejo y de riñón de hámster. *Medicina* (Buenos Aires). 1971;31:1.
8. Maiztegui JI, Laguens RP, Cossío PM, Casanova MB, de la Vega MTA, Ritacco V. Ultrastructural and Immunohistochemical studies in five cases of Argentine hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1975;132:34.
9. Rivero S, Greenway DJ, Ruggiero HA, et al. Fiebre hemorrágica epidémica. *Anatomía patológica*, 30. Universidad de Buenos Aires; 1959.
10. Elsner B. Anatomía patológica de las fiebre hemorrágica argentina. CEMIC. *Medicina* (Buenos Aires). 1977;37 Supl. 3:200-4.
11. Ruggiero HR, Parodi AS, Ruggiero HA, Boxaca M, Guerrero AL, Cintora FA, et al. Fiebre hemorrágica argentina. Periodo de incubación e invasión. *Rev Med Arg*. 1964;78:221.
12. Melcon MO, Delamónica EA. Estudio electroencefalográfico en la fiebre hemorrágica argentina. *Unidad de Neurología. Hospital Ramos Mejía*. Buenos Aires. *La Prensa Medica Arg*. 1970;57:1750.
13. Biquard C, Figini HA, Monteverde DA, Somoza MJ, Álvarez F. Manifestaciones neurológicas de la FHA. *Unidad de Neurología. Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires. Medicina* (Buenos Aires). 1977;37 Supl. 3:193-9.
14. Ruggiero HA, Milani HA, Giacosa D, Fernández D, Cintora FA, Magnoni C. FHA. Laboratorio clínico. *Rev Asoc Med Arg*. 1964;78:611-8.
15. Milani H, Milani HA, Ruggiero HA, Magnoni C, Pérez Izquierdo F. Inmunofluorescencia directa para el diagnóstico de la fiebre hemorrágica argentina. *Ciencia e Investigación*. 1977;33:325.
16. Ruggiero HA, Cintora AF, Libonatti E, Magnoni C, Castiglione E, Locicero R. Formas nerviosas de la fiebre hemorrágica argentina epidémica. *Prensa Medica Arg*. 1960;47:1845.
17. Garay RP. Patogenia de la encefalitis por virus Junín: estudios en ratón lactante. *Medicina* (Buenos Aires). 1971;31:383.
18. Ruggiero HA, Cintora FA, Magnoni C, Ruggiero HA, González Cambaceres C, Maglio F, et al. Fiebre hemorrágica argentina. Formas clínicas. *Rev Med*. 1964;78:500.
19. Figini HA, Melcon MO. Fiebre hemorrágica argentina. Secuelas neurológicas. III Congreso Panamericano de Neurología, San Pablo. 1970.
20. Weissenbacher M. Infección subclínica con virus Junín. *Rev Ciencia e Investigación*. 1977;33:250.
21. Melcon MO, Herskovits E. Complicaciones neurológicas tardías de la fiebre hemorrágica argentina. Premio Científico Anual 1980. Asociación de Profesionales del Hospital Juan A. Fernández. *Medicina* (Buenos Aires). 1981;41:137-45.
22. Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Fiebres hemorrágicas producidas por arnavirus. *Medicina* (Buenos Aires). 1977;37 Supl. 3:244-51.
23. Dengue. Enfermedad infecciosa. Guía para el equipo de salud (diciembre 2015) ISSN 1852-1819/ISSN 1852-219X [en línea]. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. CABA, República Argentina [consultado Dic 2019]. Disponible en: www.msal.gov.ar.
24. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol*. 2019;3069:113-22.
25. Forlenza RH. Enfermedad por virus zika. Alcances en Neurología. *Neurol Arg*. 2017;9:63-7.
26. OPS-OMS: Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus zika y sus complicaciones, 2016 [consultado Dic 2019]. Disponible en: <http://www.phao.org/hq/index.php?option=com.topics&view=rdmore&cid=7919&Itemid=41484&lang=es>.
27. Área de Sistema Nervioso Periférico. Guía de práctica clínica. Manejo de pacientes con síndrome de Guillain-Barre. Sociedad Neurológica Argentina [consultado Dic 2019].

Disponibile en

[Http://www.sna.org.ar/web/admin/art.doc/176/Manejo-de-pacientes-con-síndrome-de-Guillain-Barre.\(Segunda-parte\).pdf](http://www.sna.org.ar/web/admin/art.doc/176/Manejo-de-pacientes-con-síndrome-de-Guillain-Barre.(Segunda-parte).pdf).

28. Fifi JT, Mocco J. COVID 19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol*. 2020;19:713-5.
29. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8.
30. Belani P, Schefflein J, Kihira S. COVID-19 is an independent factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:1361-4, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6650>.
31. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke*. 2020;15:733-42, <http://dx.doi.org/10.1177/1747493020937189>.
32. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A. Neurological association of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767-83.
33. Boxaca MC, et al. Fiebre hemorrágica experimental en el cobayo (virus Junín). *Rev Soc Argent Biol*. 1961;37:170.
34. Weissenbacher M, de Guerrero L, Parodi AS. Acción de los inmunoseros en la fiebre hemorrágica experimental. *Medicina (Buenos Aires)*. 1968;28:53.
35. Ruggiero HA, Magnoni C, Cintora FA, Milani HA, Pérez Izquierdo F. Tratamiento de la FHA con plasma de convaleciente. *La Prensa Medica Arg*. 1972;59:1569.
36. Ruggiero HA, Pérez Izquierdo F, Milani HA, Barri A, Val A, Maglio F, et al. Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma. 4433 cases. *Presse Med*. 1986;15:2239-42.
37. Maiztegui JI, Fernández NJ, Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine hemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet*. 1979;2:1216-7.