



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN DEL URUGUAY

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Bartolomé Vasallo

Centro Regional Rosario

Licenciatura en Hemoterapia e Inmunohematología

PREVALENCIA DE FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA EN RELACIÓN
CON LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE PLASMA INMUNE, DURANTE EL
PERÍODO 2007-2016, EN LA PROVINCIA DE SANTA FE, SEGÚN
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS.

Alumna: Perazzo, Mónica

2019

A mis hijos,
por ser el motor de mi vida, por apoyarme y soportarme cada vez que
tenía que rendir.

A mi mamá,
por ser el sostén incondicional en cada momento de mi vida.

A mi papá,
porque me hubiera gustado tenerlo conmigo en este momento.

A mis amigos y compañeros,
por todos los momentos compartidos.

Y a mí,
por animarme a hacer este sueño realidad.

“Porque al final, todos vamos en el mismo bote,
y que no importa cuales sean nuestras diferencias,
o nadamos juntos, o nos hundimos todos...”

Michael Moore

INDICE

Resumen.....	6
Planteamiento del Problema.....	8
Problema.....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación.....	13
Estado del Arte.....	15
Marco Teórico.....	18
Concepto de Prevalencia.....	18
Etiología de la Fiebre Hemorrágica Argentina.....	20
<i>Calomys musculus</i>	22
Modo de transmisión en el hombre.....	25
Características de la enfermedad.....	25
Síndrome neurológico tardío.....	32
Laboratorio clínico.....	33
Diagnostico.....	34
Definición de caso.....	34
Prevención de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Candid #1.....	35
Tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Plasma inmune...	36
Procedimiento para la solicitud de plasma inmune.....	38
Transfusión de plasma inmune.....	39
Banco de plasma inmune.....	40
Marco Metodológico.....	45

Resultados.....	49
Recomendaciones.....	69
Anexos.....	71
Bibliografía.....	79
Glosario.....	87

RESUMEN

La Fiebre Hemorrágica Argentina (en adelante FHA), es una enfermedad viral aguda grave, causada por el virus Junín, (de la familia *Arenaviridae*). Se registra en una extensa región de la pampa húmeda, abarcando las Provincias de Córdoba, Santa Fe, Buenos Aires y La Pampa. Es una zoonosis con reservorio en un roedor silvestre *Calomys musculinus*. Para su prevención existe una vacuna Candid #1, inocua, inmunogénica y eficaz. Se cuenta con un tratamiento efectivo, el plasma inmune, que reduce la letalidad al 1% cuando es transfundido dentro de los 8 días de inicio de los síntomas.

La presente investigación tiene como objetivo determinar la prevalencia de la FHA en relación a la donación de plasma inmune durante el período 2007-2016, en la Provincia de Santa Fe, según características epidemiológicas y sociodemográficas.

Se eligió para su realización un Banco de Sangre Público de la ciudad de Rosario, por ser el único que cuenta con un Banco de plasma inmune para FHA.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Se analizó la base de datos del Banco de plasma inmune, quedando la muestra conformada por un total de 370 pacientes transfundidos, de los cuales 150 fueron positivos para FHA, 148 negativos y 72 quedaron sin resultado.

La población positiva para FHA presentó una edad comprendida entre 3 y 75 años.

De los pacientes transfundidos, que resultaron positivos para FHA, el 12,70% fue de género femenino y el 27,84% fue de género masculino.

Se destaca la ciudad de Rosario como la localidad con mayor cantidad de casos positivos (38) para FHA, seguida por Perez y Casilda con 21 y 13 casos positivos respectivamente.

Se contabilizó un total de 934 unidades de plasma inmune transfundidas y 990 unidades de plasma donadas.

De los 150 pacientes FHA positivos sólo 49 de ellos (32,66%), fueron luego donantes de plasma inmune.

La prevalencia de FHA en la Provincia de Santa Fe fue de 0,097 por cada 1000 habitantes.

A partir de los datos obtenidos se llega a la conclusión que se cumplieron los objetivos planteados, permitiendo realizar un diagnóstico de situación en relación a la prevalencia de FHA en la Provincia de Santa Fe, durante el periodo 2007-2016.

Palabras clave: Fiebre Hemorrágica Argentina, prevalencia, plasma inmune.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Fiebre Hemorrágica Argentina (en adelante FHA), es una virosis aguda transmitida por roedores, que afecta tanto a la población rural como a la urbana de una extensa región de la pampa húmeda.

Es una zoonosis no erradicable, a causa de las grandes extensiones geográficas que comprende la zona endémica. La misma abarca el noroeste de la Provincia de Buenos Aires, sur de Córdoba, sur de Santa Fe y noreste de La Pampa. A esto se añade que su reservorio y vector, el roedor silvestre *Calomys musculus*, se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza.

.Es una enfermedad grave, de notificación obligatoria, caracterizada por un síndrome febril, con alteraciones hematológicas, neurológicas, renales y cardiovasculares, que evoluciona a la curación o muerte en un lapso de dos semanas. La tasa de mortalidad, sin tratamiento es muy elevada (15-30%).

La infección en el hombre resulta del contacto directo o indirecto con roedores infectados por medio de aerosoles de su orina o heces.

El tratamiento específico con plasma inmune o de convaleciente de FHA (plasma de pacientes que tuvieron la enfermedad y se curaron), en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes, reduce la mortalidad del 30% al 1%, si se transfunde hasta los ocho días de comienzo de los síntomas, pero resulta ineficaz superado dicho periodo.

Para la prevención de la enfermedad, desde 1990, se dispone de una vacuna a virus Junín vivo atenuado, Candid #1, con una eficacia del 95,5%. Es inocua e inmunogénica y está siendo utilizada en la población de más alto riesgo, mayor de 15 años.

Si bien se registran casos durante todo el año, se producen brotes estacionales en otoño e invierno, con un pico en el mes de mayo.

La FHA es cuatro veces más frecuentes en hombres que en mujeres, y los menores de 14 años constituyen el 10% de los casos anuales aproximadamente.

El trabajo que se presenta a continuación, se trata de una investigación realizada en un Banco de Sangre Público de la Ciudad de Rosario, donde se encuentra el Banco de Plasma inmune para FHA. El mismo provee el tratamiento a todas las localidades de la Provincia de Santa Fe que lo requieran. Allí se realizan los procesos de captación de donantes de plasma inmune, extracción, fraccionamiento, almacenamiento y distribución del mismo.

La presente investigación está centrada en determinar la prevalencia de la FHA en la Provincia de Santa Fe, en relación con la donación voluntaria de plasma inmune, durante el periodo 2007-2016, según características epidemiológicas (pacientes que resultaron positivos, negativos y sin resultado diagnóstico para FHA), y sociodemográficas (edad, género y lugar de residencia).

Para ello se diseñó un estudio observacional, descriptivo y transversal, donde se analizó la base de datos de pacientes y donantes del Banco de plasma inmune para FHA, de la ciudad de Rosario.

La muestra quedó conformada por 370 pacientes con resultado positivo, negativo o sin resultado para FHA, que fueron transfundidos con plasma inmune.

El interés por este estudio surge a partir de lo observado en el citado servicio, donde se identificó que no se registran estudios previos sobre la prevalencia de FHA en la Provincia de Santa Fe, por lo que no se cuenta con datos certeros, que permitan conocer en mayor medida el comportamiento de la enfermedad en el periodo 2007-2016.

Una de las problemáticas que dan origen a la presente investigación, deriva del surgimiento de casos de dengue en Argentina y países limítrofes, así como de otros síndromes febriles (hantavirus, leptospirosis, fiebre amarilla y otros), hecho por el cual, el stock de plasma inmune se vio afectado sensiblemente.

El dengue presenta expresiones clínicas y de laboratorio similares a los de la FHA, y el diagnóstico confirmatorio puede estar disponible en 24 horas.

No sucede lo mismo con la FHA, debido a que la técnica de detección rápida de la misma, (PCR-RT), debe realizarse con una muestra de sangre durante la fase aguda de la enfermedad, y un resultado negativo no descarta su presencia, siendo necesario contar con otra muestra a los 60 días, para su confirmación.

Un inconveniente no menor, es que, la muestra de sangre del paciente con sospecha de FHA debe ser enviada a un centro de referencia para ser procesada, y no siempre los resultados están disponibles de manera inmediata.

Es por esto que, ante la presencia de casos compatibles con una FHA, y encontrándose el paciente cerca del límite de tiempo de los 8 días para que el tratamiento resulte efectivo, los profesionales de la salud decidan indicar la transfusión de plasma inmune sin esperar los resultados confirmatorios.

Esto conduce a utilizar unidades de plasma inmune (que hubiesen sido innecesarios), en pacientes que posteriormente podrían tener un resultado positivo para dengue u otros síndromes febriles.

En el año 2012 el Instituto Maiztegui realizó un estudio referido al cambio en los patrones de riesgo de la FHA desde la incorporación de la vacuna Candid #1, analizando la distribución de la enfermedad por género, edad, evolución y ocupación.

No obstante lo anterior, se puede afirmar que, en el Banco de plasma inmune de la ciudad de Rosario, no se cuenta con datos certeros y actualizados que evalúen fehacientemente si se han producido modificaciones durante la última década.

De todas maneras, se observa a grandes rasgos, un incremento notable en la cantidad de niños menores de 15 años (no vacunados) que necesitaron ser transfundidos con plasma inmune.

Esto trae como consecuencia, que se deban adaptar los volúmenes de las unidades de plasma al bajo peso de dichos pacientes, siendo éste un

inconveniente, a la hora de proveer el tratamiento de manera inmediata y organizar el stock.

Asimismo, debido a que a estos pacientes, menores de 18 años, no se los puede tener en cuenta como donantes hasta que alcancen dicha edad, el registro de nuevos donantes decrece en lugar de ir en aumento, en concordancia con la aparición de nuevos casos.

Resulta necesario tener en cuenta que las personas que tuvieron FHA y se curaron, son la única fuente de plasma inmune. De su buena voluntad y solidaridad para donar su plasma de manera frecuente, depende que se cuente con el tratamiento específico para la FHA.

Otro de los inconvenientes más frecuentes que se le presenta a éste Banco de plasma en cuanto a la captación de nuevos donantes, (a partir de los pacientes que se curaron), radica en que, en muchas ocasiones los mismos no concurren a los 60 días a tomarse la segunda muestra confirmatoria de la enfermedad, quedando incompletamente estudiados, y, por ese motivo, excluidos como donantes.

Además, la falta de interés de los pacientes curados para formar parte de una cadena solidaria que permita mantener un stock permanente de plasma, genera esta serie de problemas, hasta que se encuentre otro tratamiento para la FHA.

Es por lo anteriormente mencionado, que surge la necesidad de abordar la problemática de la prevalencia de la FHA y su relación con la donación voluntaria de plasma inmune, durante el periodo 2007-20016 en la provincia de Santa Fe, según características epidemiológicas y sociodemográficas, para que a partir de los resultados obtenidos se puedan plantear nuevas estrategias de intervención que modifiquen la presente problemática.

PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de Fiebre Hemorrágica Argentina en relación con la donación voluntaria de plasma inmune, durante el período 2007-2016, en la Provincia de Santa Fe, según características epidemiológicas y sociodemográficas?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de Fiebre Hemorrágica Argentina en relación con la donación voluntaria de plasma inmune, durante el periodo 2007-2016, en la provincia de Santa Fe, según características epidemiológicas y sociodemográficas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Relevar la cantidad de pacientes transfundidos con plasma inmune.
- Relevar qué cantidad de pacientes transfundidos fueron positivos para FHA.
- Describir las características epidemiológicas de la población transfundida según edad, género y lugar de residencia.
- Relacionar las unidades de plasma inmune transfundidas y las unidades donadas.
- Identificar la proporción de pacientes que luego de padecer FHA, se convirtieron en donantes voluntarios de plasma inmune.

JUSTIFICACIÓN

Se considera relevante la realización de este estudio en un Hospital Público de la Ciudad de Rosario, por ser éste, el único que cuenta con un Banco de plasma para el tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina en toda la provincia de Santa Fe.

El interés sobre el tema, radica en que se trata de una problemática poco abordada por el Banco de plasma inmune, por lo tanto, aportará información nueva y precisa acerca de la prevalencia de FHA en la Provincia de Santa Fe, y esclarecerá algunos aspectos poco conocidos por la población, en torno a la obtención de un recurso tanpreciado y escaso como es el plasma inmune para el tratamiento de la FHA.

Mediante el análisis detallado de las transfusiones de plasma, se tendrá una noción aproximada del stock necesario para dar una respuesta adecuada e inmediata a todo aquel establecimiento de salud, público o privado que lo solicite.

La identificación de los casos que resultaron positivos para FHA, es de suma importancia ya que son esos pacientes, los que luego del término de un año, serán los nuevos donantes de plasma inmune.

El análisis de las distintas localidades donde se registraron casos positivos, permitirá distinguir con claridad el surgimiento de nuevos escenarios epidemiológicos, así como también, ofrecerá una mirada integral acerca de la población expuesta de manera permanente.

Los datos obtenidos podrán ser el basamento teórico para la reformulación (si fuera necesario) de nuevas estrategias de intervención.

Por otra parte, al establecer los indicadores epidemiológicos y sociodemográficos, se podrá visualizar la prevalencia de la enfermedad en el grupo de individuos no protegidos, (ya que la vacuna se aplica a partir de los 15 hasta los 65 años).

Pertinencia

Es de destacar la pertinencia del presente estudio, ya que los Técnicos en Hemoterapia que se desempeñan en Bancos de Sangre públicos y privados son los únicos autorizados para transfundir el plasma inmune, respetando las normativas de la Ley de sangre 22990 y las Normas Técnicas y Administrativas por las cuales se rigen los mismos.

Viabilidad

El proyecto resulta viable ya que se tiene acceso a la fuente de información necesaria para su realización.

No se requiere financiamiento alguno, debido a que no será necesaria la utilización de recursos humanos, técnicos, ni la asistencia de colaboradores.

ESTADO DEL ARTE

La recopilación de los siguientes antecedentes tiene por objetivo ofrecer un acercamiento al tema en cuestión, y detectar la existencia de estudios científicos similares.

Por ser la FHA una enfermedad limitada exclusivamente a cuatro provincias de la República Argentina, se pudo constatar que gran parte de las investigaciones referidas a continuación, fueron realizadas por el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas radicado Pergamino, Buenos Aires, único organismo de referencia de dicha enfermedad en el país.

En la elección de los mismos se tuvo en cuenta la fecha en que fueron publicados, para que fueran coincidentes con el período en estudio de la presente tesina.

El primer trabajo citado del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, es el publicado en el Informe para la XXIII Reunión anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina de septiembre de 2007, titulado: *Casos de FHA por centro de notificación. Año 2007*. En el mismo se discriminan los casos notificados en cada provincia en ese año, pero sólo haremos referencia a la Provincia de Santa Fe, ya que es la que nos interesa en este trabajo.

Los resultados arrojaron un total de 40 casos notificados, de los cuales sólo 6 (seis) resultaron confirmados para FHA, todos pertenecientes a la ciudad de Rosario, 13 fueron negativos, 15 incompletamente estudiados, 4 muertos y 2 vacunados.

En el mismo Informe se presenta una tabla de *Casos de FHA según género y edad. Año 2007*. Se consideraron el total de los casos notificados, menos los negativos por serología y los casos clínicamente no compatibles.

Los resultados obtenidos fueron: 20 hombres y 4 mujeres. También se observó que 2 casos eran menores de 15 años y los 22 restantes tenían entre 15 y 64 años.

Ambos trabajos se relacionan con la presente investigación por la manera de abordar los resultados obtenidos, siendo los mismos, útiles para realizar posteriores comparaciones.

Otro trabajo relevado, titulado: *Cambio en los patrones de riesgo de la Fiebre Hemorrágica Argentina desde la introducción de la vacunación (2012)*, presentado en el Informe para la XXVI Reunión Anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Rosario 2012, tuvo como objetivo evaluar cambios en los grupos de riesgo en los últimos 10 años. Para ello se analizaron fichas epidemiológicas de los casos confirmados entre 2001 y 2010. Se analizó la distribución por género, edad, evolución y ocupación. Los resultados obtenidos evidenciaron que, de un total de 221 casos confirmados, 147 (67%) eran varones y 74 (33%) mujeres. También se observó que 30 casos (14%) fueron menores de 15 años y 179 (81%) tenían entre 15 y 65 años. Respecto al patrón clásico, la proporción en mujeres se modifica.

En el trabajo precedentemente citado, los datos presentados no están diferenciados por provincias, pero de todas maneras, constituyen una referencia útil para la investigación en curso, en relación con la forma de abordar la prevalencia de la FHA en los últimos 10 años, así como también, la distribución de la enfermedad por género y edad, lo que permite tomarlo como antecedente para tener una referencia comparativa.

En otro informe presentado el 13 de Septiembre de 2013 por Enria, D., del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio Maiztegui", *Casos de FHA por centro de notificación. Año 2012*, para la XXVII Reunión Anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina en la provincia de Córdoba, se describen los casos notificados por todas las provincias donde se registraron casos con diagnóstico clínico de FHA en el año 2012.

Los resultados pertenecientes a la Provincia de Santa Fe fueron los siguientes: 194 casos notificados, 26 casos confirmados, 35 negativos, 115 incompletamente estudiados, 10 muertos y 8 vacunados.

De los *Casos de FHA según género y edad. Año 2012*, presentado en el mismo informe se obtiene como resultado que 16 casos de FHA fueron mujeres y 45 hombres. Si bien en estos datos están incluidas todas las provincias, este trabajo tiene relación con la presente investigación, ya que aborda la prevalencia de la FHA en año 2012, en todas las regiones del país donde hubo casos notificados incluyendo la Provincia de Santa Fe.

Un último estudio de Bonel,C. para la XXXII Reunión Anual del Programa Nacional de control de la Fiebre Hemorrágica Argentina, 28 de Septiembre de 2018, Pergamino, presenta los *Casos notificados con diagnóstico clínico de FHA* y los *Casos de FHA según género y edad año 2017*.

Del total general de casos notificados (360), 259 pertenecían a la Provincia de Santa Fe , de cuales 14 fueron confirmados para FHA, 15 fueron negativos, 197 incompletamente estudiados, y 6 muertos.

Del análisis del total de casos de FHA según género y edad, (menos los negativos por serología y los casos clínicamente no compatibles, con clínica dudosa o sin información), año 2017, se concluyó que 10 fueron mujeres y 36 fueron hombres.

Este estudio resulta un importante aporte, debido a que presenta contenidos estadísticos que si bien, no son totalmente coincidentes con los de ésta tesina, pueden servir como referencia aproximada en relación a los casos notificados y los casos positivos para FHA, que toma como muestra la presente investigación.

Por último, cabe destacar que no se encontraron antecedentes de trabajos científicos relacionados con la donación de plasma inmune de FHA.

MARCO TEÓRICO

El marco teórico que se desarrolla a continuación, permite conocer los conceptos básicos en los que se sustenta este proyecto de investigación, necesarios para el entendimiento del mismo.

Primeramente se define el término “Prevalencia”, su utilidad y modo de calcularla, con el fin de conocer la carga de la enfermedad en la provincia de Santa Fe.

A continuación se detallan conceptos relacionados con la Fiebre Hemorrágica Argentina como son, su agente etiológico, reservorio, modo de transmisión, características de la enfermedad, definición de caso y tratamiento con plasma inmune.

Por último, se describe la constitución de un Banco de Plasma inmune, el procedimiento de donación, así como también el modo de conservación de las unidades de plasma inmune donadas y habilitadas para ser transfundidas.

Con éste marco teórico se podrá comprender el desarrollo del proyecto que se detalla a continuación.

Concepto de Prevalencia:

Una de las medidas de gran relevancia desde el punto de vista de la epidemiología, que permite medir la frecuencia de las enfermedades, es la prevalencia.

Según Esandi, Ortiz y Verdejo (2001), entendemos por Prevalencia al “número de casos o eventos en una población de una determinada enfermedad en un momento dado en el tiempo (pp.71-72). La misma, intenta mostrar la frecuencia con la que un evento de salud o enfermedad existe en el momento, independientemente de cuándo se haya originado.

La prevalencia puntual es la probabilidad de un individuo de una población, de ser un caso de dicha enfermedad, en un momento determinado. Sin embargo, no calcula el riesgo de contraer la enfermedad.

Para calcular la prevalencia, “se debe determinar el número de sujetos en quienes se presenta el evento estudiado y relacionar dicho número con el total de individuos que forman el grupo observado. Suele expresarse en forma de proporción o porcentaje” (Esandi, Ortiz y Verdejo, 2001 p: 72).

“Como todas las proporciones, no tiene dimensiones y nunca puede tomar valores menores que 0 (cero) o mayores a 1. A menudo, se expresa como casos por 1000 o por 100 habitantes” (Moreno-Altamirano, C.D, López – Moreno, S., Corcho-Berdugo, A., 2000, p. 342).

La prevalencia disminuye, cuando hay una alta tasa de letalidad, cuando la duración de la enfermedad es menor, cuando disminuyen los casos nuevos, cuando las personas sanas inmigran o existe emigración de casos y cuando hay un aumento de la tasa de curación. Es decir, la prevalencia depende de la incidencia y de la duración de la enfermedad. (Moreno-Altamirano, C.D, López –Moreno, S., Corcho-Berdugo, A., 2000).

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Casos de una enfermedad en un momento dado}}{\text{Población total en estudio en ese momento}} \times 10^n$$

Resulta de utilidad determinar la prevalencia, ya que la misma “expresa la carga de una enfermedad en un momento dado, de ahí su importancia para la elaboración de los programas de salud preventivos, asistenciales y de control.

Por otra parte, la información suministrada por la misma es, en muchas ocasiones, un punto de partida para la investigación causal” (Esandi, Ortiz y Verdejo, 2001, p: 73).

Etiología de la Fiebre Hemorrágica Argentina

En una primera aproximación al tema, se comienza definiendo el agente etiológico de la FHA. Se trata del “Virus Junín, de genoma ARN monocatenario segmentado, género *Arenavirus*, familia *Arenaviridae*. Los viriones de esta familia, (cuyo prototipo es el virus de la coriomeningitis linfocitaria), son ovoides o pleomórficos [...] y tienen envoltura lipoproteica”. (Figura 1 B).

“Una característica de la familia *Arenaviridae*, la que le da su nombre, son las partículas con aspecto de granos de arena que se ven al observar el interior del virión con el microscopio electrónico”, (Figura 1 A). (Acha & Syfres, 2003, p. 244).

Los miembros de la familia *Arenaviridae* están relacionados con enfermedades transmitidas a humanos por roedores y cada virus está asociado con una especie de roedor que la mantiene. (CDC, 2013).

Se conoce que existen cinco arenavirus causantes de fiebres hemorrágicas virales, y los mismos fueron catalogados como “patógenos de Categoría A (según lo establecido por la CDC)” [...], ya que pueden ser utilizados en ataques bioterroristas (Charrel & de Lamballerie, 2003, p. 96).

Generan alto impacto en la salud pública, por el alto índice de letalidad (15-30%) y la relativa facilidad de obtención del virus. (Charrel & de Lamballerie, 2003).

El complejo Tacaribe (arenavirus del Nuevo Mundo) está compuesto por el virus Junín (agente etiológico de la FHA), el virus Machupo (agente de la fiebre hemorrágica boliviana), el virus Guaránito (agente de la fiebre hemorrágica venezolana) y el virus Sabiá (agente etiológico de la fiebre hemorrágica brasileña) entre otros, siendo todos ellos patógenos para el hombre.

Como característica del virus Junín, se puede mencionar que el mismo “se inactiva rápidamente a 56°C, a un pH por debajo de 5,5 o por encima de 8,5 o por exposición a radiación UV y/o gamma”. (Charrel & de Lamballerie, 2003, p.89).

Los principales huéspedes del virus Junín son los roedores campestres de las especies *Calomys musculinus*, *C. laucha* y *Akodon azarae*” (Acha & Syfres, 2003).

El mecanismo más importante de transmisión son los aerosoles de la orina de los roedores infectados, más aun, cuando no existe contacto directo entre la fuente de infección y la persona infectada, o cuando se infectan gran cantidad de personas confinadas en espacios cerrados.

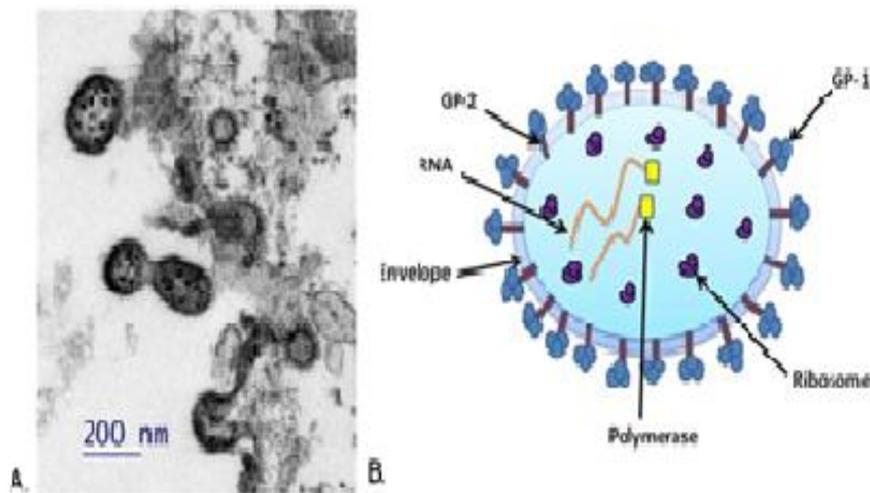


Figura 1: (A) Fotomicrografía de microscopía electrónica del virus Junín. (B) Estructura de una partícula de virus Junín.

Fuente: Grant, A., Seregin, A., Huang, C., Kolokoltsova, O., Brasier, A., Peters, C., & Paessler, S. (2012). Junín virus pathogenesis and virus replication. *Viruses*, 4(10), 2317–2339. Doi: 10.3390/v4102317.

Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497054/>

Calomys musculus

Resulta pertinente la descripción de este roedor, ya que representa un problema para la salud pública, al ser el principal reservorio del virus Junín, causante de la Fiebre Hemorrágica Argentina.

Llamado vulgarmente ratón maicero, es de tamaño pequeño, su cuerpo mide alrededor de 75 mm de largo y su cola 85mm. Llega a pesar como máximo 30 gramos, y su color es parduzco, con la panza blanca. (Figura 2). (Steinmann & Priotto, 2010-2011).

Posee ojos grandes y un hocico más o menos puntiagudo. Las orejas, grandes y redondeadas, están cubiertas de pelo en forma pareja y detrás de las mismas se observan pequeños mechones de pelo blanco” (Polop et al., 2003)



Figura 2: Fotografía de un ratón maicero (*Calomys musculus*)
Fuente: El ratón maicero y su comportamiento. Recuperado de <http://www.cienciahoy.org.ar/ch/ln/hoy120/Ratonmaicero.pdf>

Según Steinmann & Priotto (2010-2011) “tiene una amplia distribución geográfica, que abarca Bolivia, Paraguay y Argentina”. [...] “En su ambiente natural vive hasta unos doce meses, aunque en promedio su vida no suele exceder los seis” (p.53).

Polop et al afirma que se lo encuentra habitualmente en campos cultivados, y terraplenes de ferrocarril, así como también en bordes de ríos y a la vera de caminos (p.17).

Actualmente se tiene conocimiento que los roedores también pueden encontrarse en huertas, jardines y patios de las viviendas rurales, llegando a los pueblos y ciudades por las banquinas de rutas y ferrocarriles, estableciéndose en plazas, baldíos y espacios verdes (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio Maiztegui” (INEVH), 2003, p.4).

Se la considera una especie hábitat tolerante, debido a su adaptación a lugares modificados por el hombre. Su nombre se debe precisamente a que habitualmente se lo encuentra en cultivos y rastrojos de maíz. (Steinmann & Priotto, p.53).

“La clase de cultivo tiene también importancia sobre la ecología del virus. En los campos de soja la densidad de roedores es menor que en los cultivos de maíz y girasol (...)” (Kravetz et al en Acha y Szyfres, 2003, p.248).

Sus nidos son simples, los que construye entrelazando pastos tiernos. Son omnívoros pero incluyen gran cantidad de semillas en su dieta (Polop et al., p.17).

Sus hábitos son predominantemente crepusculares y nocturnos, pero también mantiene actividad durante el día. Su reproducción es marcadamente estacional, ya que se aparea en primavera y mediados de otoño. (Steinmann & Priotto, 2010-2011).

Son muy prolíficos ya que adquieren su madurez sexual a los treinta y cinco días. En cada parto nacen en promedio seis crías luego de una gestación de veinte días, presentando un nuevo celo posparto y superponiéndose la lactancia con un nuevo estado de preñez. (Steinmann y Priotto, p.54).

Existe una relación entre la curva epidémica y la cantidad de roedores. La mayor incidencia de FHA se da en otoño cuando el número de roedores es mayor, mientras que en invierno, hay una disminución de casos en humanos ya que disminuye la población de los mismos.

En *Calomys musculus* recapturados 2 ó 3 veces con intervalo de 55 días, se observó la persistencia del virus, (siendo ésta infección crónica la responsable de que el virus se mantenga en la naturaleza), pero sin sintomatología clínica, comprobándose que bajo condiciones normales, el virus es eliminado por la orina y por secreciones bucofaríngeas (Acha y Szyfres, 2003, p.247).

Sabatini et al (1977), afirman que “en el laboratorio se comprobó transmisión vertical postparto y transmisión horizontal entre *Calomys*” y que “el contacto directo y continuado aumenta las tasas de transmisión” (p. 158).

El aislamiento del virus de la orina y por frotis bucal del roedor, da la pauta de que las secreciones son la principal fuente para la diseminación del virus a otros de su misma especie o a otras especies de roedores (Acha y Syfres, p. 248)

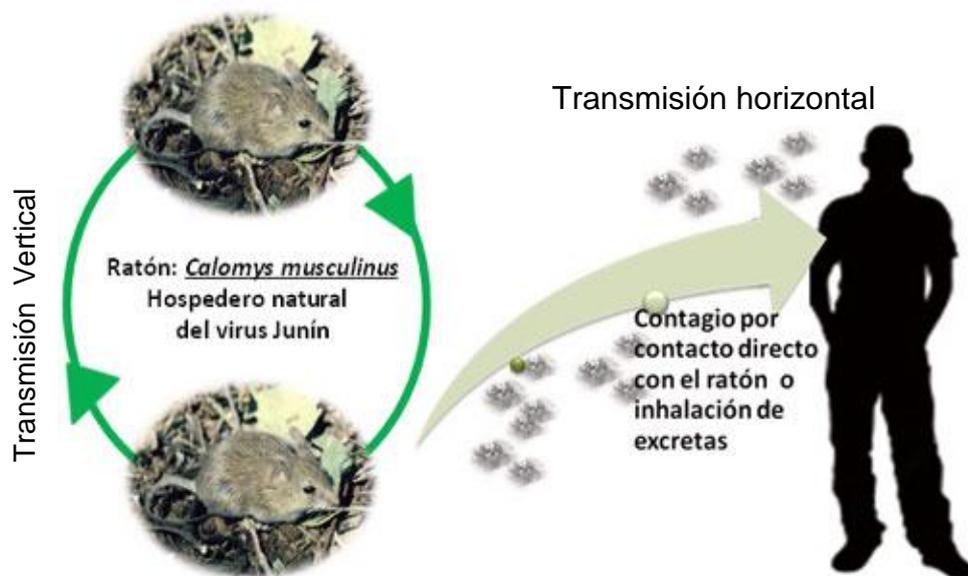


Figura 3: Vías de transmisión del virus Junín.
Fuente: Recuperado y modificado de:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8306:2013-fiebre-hemorragica-argentina&Itemid=39845&lang=es

Modo de transmisión en el hombre

El virus Junín es eliminado continuamente por los roedores infectados a través de la saliva y excretas, contaminando el medio ambiente que habitan. Se encuentra además, en la sangre de estos animales, por lo que las maquinarias agrícolas también son una fuente de contaminación, al destrozarse los roedores durante la cosecha (INEVH, 2003, p.4).

El hombre se infecta cuando entra en contacto con el virus presente en los roedores infectados y sus excretas (INEVH, 2003, P.4)

“Las vías de penetración del virus en el humano serían las excoriaciones de la piel, la ingestión de productos contaminados o la inhalación de aerosoles que alcanzan la conjuntiva y las mucosas bucal o nasal” [...] (Acha y Szyfres, 2003, p. 248).

La transmisión entre las personas no es frecuente pero el contacto íntimo puede ser otra vía de contagio, ya que se ha llegado a aislar el virus de la boca y la orina de enfermos. (Acha y Szyfres, 2003, p.248).

Características de la enfermedad

“La FHA es una enfermedad viral aguda grave de carácter sistémico, con duración de una a dos semanas, que presenta cuadros clínicos de gravedad variable, desde formas leves a formas graves [...]” (Ministerio de Salud et al. 2000, p.104). Está caracterizada por un síndrome febril con alteraciones hematológicas, neurológicas, renales y cardiovasculares, que evoluciona hacia la curación o la muerte en un lapso de una a dos semanas” (INEVH et al, 1997, p.1).

Presenta una mortalidad muy elevada (15-30%), aunque existe un tratamiento específico muy eficaz, (plasma de convaleciente de FHA), que disminuye ésta mortalidad al 1%, si se administra dentro de la semana de inicio de los síntomas (INEVH et al, 1999).

“La Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) pertenece a un grupo de enfermedades de alta letalidad que se integran dentro del denominado síndromes de las fiebres hemorrágicas virales” (Ministerio de Salud et al, 2007, p. 5). El virus Junín emergió en la década de 1950, y en 1958, fue identificado como su agente etiológico. (Ministerio de Salud et al. 2007).

También conocida como Mal de los rastrojos, es una enfermedad existente solamente en una porción del territorio Argentino. Actualmente, la zona endémica abarca una extensa región de la pampa húmeda. Está delimitada en el noroeste de la provincia de Buenos Aires, sur de la provincia de Córdoba, sur de la provincia de Santa Fe y este de La Pampa. (Figura 4).

Cabe destacar que desde su aparición, ésta zona se ha ido extendiendo progresivamente. (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, 1997, p.2).

Esta región presenta una alta densidad de población y constituye el complejo cerealero, agroindustrial y exportador más grande del país. (Briggiler et 2015).



Figura 4: Extensión progresiva de la Fiebre Hemorrágica Argentina.
Fuente: Enria et al. *Treatment of Argentine hemorrhagic fever*. Antiviral Research 78(2008) p.132

“Se pueden presentar casos durante todo el año pero la mayor cantidad de ellos se presenta entre los meses de abril y julio (otoño-invierno), con un pico en el mes de mayo” (Acha y Szyfres, 2003, p.245).

Esta distribución estacional se relaciona principalmente con la cosecha de maíz, la afluencia de trabajadores agrícolas migrantes y el aumento notable en la población de roedores durante esa estación (Soto y Mattar, 2010).

La incidencia en áreas nuevas varía entre 5 y 10 años para ir disminuyendo posteriormente, aunque en las áreas históricas se continúan registrando casos.

Es más frecuente en hombres que en mujeres (relación de 4 a 1) y se da entre pobladores de zonas rurales más que en zonas urbanas, constituyendo, los menores de 14 años alrededor del 10% de los casos por año.(Ministerio de salud et al. 2015).

“La FHA es una enfermedad viral aguda, de notificación obligatoria según Ley 15.465 de notificación de Enfermedades Transmisibles. Para la recolección de información se emplea una ficha clínica epidemiológica de notificación individual estandarizada para toda el área endémica de la enfermedad” (en Anexo 1) (Ministerio de Salud et al., 2007, p.9).

Cada caso debe ser notificado de forma individual por el médico, servicio de estadística o epidemiología del establecimiento sanitario donde esté internado el paciente, completando todos los datos requeridos al Centro de referencia de FHA provincial.

Si fuera necesario también se debe completar la ficha de solicitud de plasma de convaleciente de FHA. La misma podrá ser enviada por correo, fax, o medio electrónico dependiendo de la disponibilidad de éstos medios. (Ministerio de Salud et al., 2007).

“En la enfermedad se reconocen tres fases: prodrómica, neurológica-hemorrágica y convalecencia (Enría et al.2004)” (Enría, Briggiler & Sánchez, 2008).

“El periodo de incubación suele ser de 6 a 14 días” (Enria et al, 2008, p.132), (...) y los síntomas y signos se van presentando y aumentando de intensidad paulatinamente. (INEVH, 1997, p.5)

La *Fase prodrómica* se presenta durante la primera semana de inicio de los síntomas (Enria et al 2008)

“El inicio es insidioso, con escalofríos, malestar, anorexia, cefalea, mialgias centradas particularmente en la espalda baja e hipertermia moderada (38-39°C). Otros síntomas comunes incluyen dolor retroorbitario, náuseas o vómitos, dolor epigástrico, fotofobia, mareos, estreñimiento o diarrea leve” (Enria, 2008, p.132).

Muchos pacientes le restan importancia a estos síntomas demorando la consulta médica y el diagnóstico precoz, lo que puede tener consecuencias fatales (INEVH, 1997).

Enria (2008) sostiene además, que en el examen físico se observa el enrojecimiento de la cara, cuello y tórax superior, inyección conjuntival y edema periorbital (Figura 5 y 6).

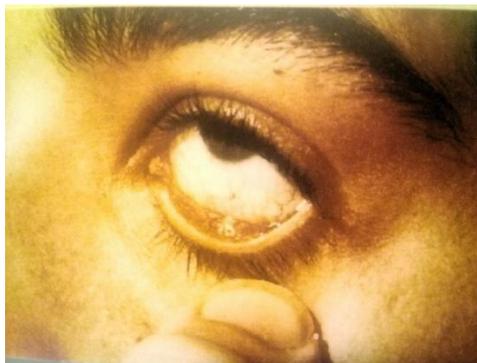


Figura 5: Inyección conjuntival
Fuente: INEVH, (1997). *Fiebre Hemorrágica Argentina*
Actualización sobre diagnóstico, tratamiento y prevención [Folleto]

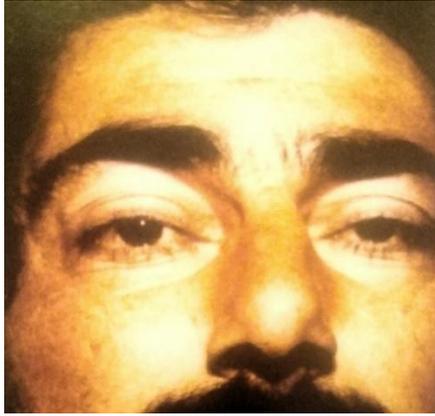


Figura 6: Edema periorbital
Fuente: INEVH, (1997). *Fiebre Hemorrágica Argentina. Actualización sobre diagnóstico, tratamiento y prevención.* [Folleto]

“En casi todos los casos se puede observar el ribete gingival, que es una línea de mayor enrojecimiento en la encía, a nivel de la inserción dentaria” (Figura 7). Las mismas se ven congestionadas y pueden sangrar espontáneamente o bajo una ligera presión. Sobre el paladar blando, se encuentra casi constantemente un enantema representado por petequias y pequeñas vesículas” (Figura 8). (Enria, 2008, p.132).

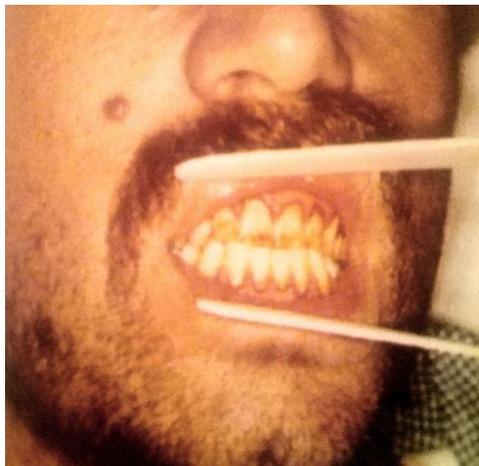


Figura 7: Encías congestionadas (ribete gingival).
Fuente: INEVH,(1997). *Fiebre Hemorragica Argentina. Actualizacion sobre diagnóstico, tratamiento y prevención.*[Folleto]

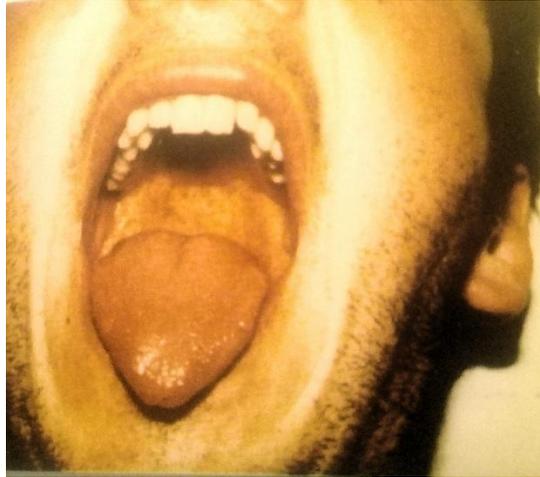


Figura 8: Paladar blando con petequias y vesículas.
Fuente: INEVH, (1997). *Fiebre hemorrágica Argentina. Actualización sobre diagnóstico, tratamiento y prevención.* [Folleto]

“Es muy común observar petequias que generalmente están circunscriptas a las regiones axilares o al tercio interno de los brazos. (...), el hallazgo de una púrpura generalizada casi nunca se observa en la FHA” (Figura 9). (INEVH, 1997, p.3).



Figura 9: Petequias axilares.
Fuente: INEVH, (1997). *Fiebre hemorrágica Argentina. Actualización sobre diagnóstico, tratamiento y prevención.* [Folleto]

“Casi invariablemente y en forma precoz, se palpan adenomegalias laterocervicales libres e indoloras. (...), no hay esplenomegalia y

solo se observa ictericia muy infrecuentemente en los estadios terminales de algunas formas clínicas graves” (INEVH, 1997, p.4).

Enría (2008), sostiene que generalmente no se presentan manifestaciones pulmonares (p.133). Esto resulta de importancia para diferenciarlo de otras enfermedades infecciosas agudas. Otro signo de gran valor para sospechar de una FHA, es la presencia precoz y constante de una metrorragia escasa en la mujer. (INEVH, 1997).

“La fiebre es sostenida y dura entre 5 y 8 días. Los síntomas que aparecen después del cuarto día incluyen epistaxis, gingivorragia, torpeza intelectual, marcha insegura, hipotensión en el 75% de los pacientes, bradicardia, hipotonía muscular e hiporreflexia osteotendinosa”. (Acha y Szyfres, 2003, p.245).

Fase neurológica-hemorrágica: esta fase se presenta entre los 8 a 12 días desde el inicio de los síntomas. Aquí aparecen manifestaciones neurológicas tales como confusión mental, ataxia, irritabilidad, temblores, convulsiones y coma (Enria. 2008).

“Los signos hemorrágicos incluyen hematemesis, melena, hemoptisis, epistaxis, hematomas, metrorragia y hematuria” (Enria, 2008, p.133).

“El shock hipovolémico es común en los estadios terminales, dando lugar a una insuficiencia renal aguda por necrosis tubular” (INEVH. 1997, p.7).

Las infecciones bacterianas o micóticas agregadas, son complicaciones frecuentes, principalmente en pacientes que no fueron tratados con plasma de convaleciente. Las mismas no cursan con leucocitosis y se manifiestan por el deterioro general del paciente y por la aparición de picos de fiebre (INEVH 1997).

Fase de convalecencia: la convalecencia es prolongada y puede durar de 1 a 3 meses. Se puede presentar, astenia, irritabilidad, cambios en la memoria y pérdida del cabello (Enria, 2008). Estas son manifestaciones transitorias que, salvo en algunos casos, no dejan secuelas (INEVH, 1997).

Síndrome Neurológico Tardío (SNT)

Luego de una recuperación aparente, entre 4 a 7 semanas después del periodo agudo, cerca del 10% de los casos que fueron tratados con plasma inmune, desarrollan un síndrome neurológico tardío (SNT) (Enria 2008).

Este síndrome se presenta mientras el paciente atraviesa la convalecencia, después de un intervalo libre de síntomas. Los signos y síntomas se van instalando paulatinamente y resulta benigno, en la mayoría de las veces. Su tratamiento es sintomático y la mayor parte de los enfermos se curan sin presentar secuelas (Enria et al. 1985).

Según un estudio realizado por Enria et al. (1985), el 90% de los pacientes expresó haber comenzado con cefaleas de moderada intensidad, náuseas y/o vómitos y mareos. En el término de 1 a 3 días se agregaron, acúfenos, visión borrosa y dificultad en la marcha. El 100% de los pacientes presentó febrícula o fiebre de 38-38,5°C y un 50% de los casos refirió nistagmus y ataxia.

“No se ha registrado un SNT en enfermos de FHA, que fueron tratados con plasma donado por convalecientes que tuvieron SNT” (Enria et al, 1985, p.617).

El SNT se diferencia de la sintomatología neurológica de la fase aguda de la FHA, en que no hay presencia de virus Junín en la sangre ni en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, aunque, se han detectado anticuerpos específicos contra el virus Junín (Enria et al, 1985).

Se observa una seroconversión más tardía, pero los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus Junín, son notablemente más elevados que los que presentan los pacientes sin SNT.

Si bien el SNT es exclusivo de los pacientes que fueron tratados con plasma inmune, no existe relación con el día de evolución en que fue transfundido ni con la dosis de anticuerpos neutralizantes contra el virus Junín administradas (Enria et al, 1985)

Laboratorio clínico

En la FHA, las manifestaciones clínicas anteriormente descritas, se acompañan frecuentemente de alteraciones hematológicas y urinarias. Durante la primera semana se presenta una leucopenia y plaquetopenia que se van acentuando progresivamente, alcanzando valores de 1000 – 2000 glóbulos blancos por mm³ y entre 50.000 – 100.000 plaquetas por mm³.

La eritrosedimentación es normal o disminuida (Enria et al, 2008).

“En la orina la proteinuria es un hallazgo constante, y en el sedimento urinario se observan precozmente las células redondas de Milani y también hay cilindros hialinos y granulados” (INEVH, 1997, p.5).

Muchas enfermedades infecciosas tienen los mismos signos y síntomas que la FHA, pero la eritrosedimentación normal o disminuida y la leucopenia resultan de utilidad para descartar la mayoría de las infecciones bacterianas.

Hay un leve aumento de las enzimas hepáticas (doblado o triplicado su valor) pero sin hiperbilirrubinemia (Briggiler 2017).

La ausencia de manifestaciones catarrales ayuda a descartar infecciones del aparato respiratorio.

Se cree que la mayor parte de los casos de FHA son debidos a la inhalación de material conteniendo virus de roedores infectados. Se piensa, además, que la replicación viral tiene lugar en los pulmones, como sitio inicial de la infección para luego diseminarse a otros tejidos.

El endotelio vascular, el miocardio, los riñones y el sistema nervioso central pueden estar afectados (Buchmeier et al, 2006) (Enria 2008).

“El sangrado que se observa en la FHA, se considera el resultado de la trombocitopenia, función plaquetaria anormal inducida por un componente plasmático y alteraciones en la coagulación de la sangre con la activación de la fibrinólisis (Marta et al, 2000)” (Enria, 2008, p. 133).

En la FHA durante todo el periodo febril agudo, hay una viremia persistente.

Durante todas las fases, prodrómica y neurológica-hemorrágica se presenta una inmunodeficiencia aguda, que es transitoria. La misma retrasa la

respuesta humoral que, en la convalecencia temprana regresa a valores normales. (Enria, 2008).

Diagnóstico

“El diagnóstico específico se puede realizar por el aislamiento del virus o por pruebas serológicas con muestras de sangre obtenidas en el periodo agudo y en la convalecencia” (Acha y Szyfres, 2003, p. 248).

Con la incorporación de nuevas técnicas de diagnóstico como RT-PCR y la PCR en tiempo real, se ha acelerado el tiempo para obtener una respuesta diagnóstica desde el punto de vista del laboratorio.

De todos modos, cabe mencionar que el tratamiento ante un caso sospechoso, no depende del resultado del laboratorio y la decisión de administrar el tratamiento con plasma inmune, debe tomarse sobre bases clínicas, dentro de los siete días de inicio de los síntomas, ya que luego de ese lapso, el mismo no resulta eficaz. (Ministerio de Salud et al., 2011).

“Las técnicas moleculares tienen un valor predictivo positivo del 100%, permitiendo por ese motivo confirmar la presencia de la enfermedad” (Sen y García, 2018, p.15).

Definición de caso:

Mediante la evaluación de los parámetros clínicos y de laboratorio fundamentales, se validó una definición de caso para la FHA. (Ministerio de Salud et al. 2007).

Se considera:

Caso Sospechoso: cuando el recuento de glóbulos blancos es menor a 4.000/ mm³ y con un recuento de plaquetas menor a 100.000/ mm³.

Caso Probable: cuando el recuento de glóbulos blancos es menor a 2500/ mm³ y el recuento de plaquetas es menor a 100.000/ mm³. (Ministerio de Salud et al., 2007). (En Anexo 2: Algoritmo clínico de sospecha de FHA).

Para la confirmación de caso es indispensable contar con:

“En el periodo agudo: muestra de sangre entera, suero y coágulo que deben ser obtenidas antes de tratar al enfermo con plasma inmune.

Durante la convalecencia: (alrededor de 60 días), una o más muestras de suero” (Ministerio de Salud et al., 2000, p.105).

El diagnóstico serológico tiene como objetivo demostrar la seroconversión, es decir, determinar la ausencia de anticuerpos en la primera muestra (periodo agudo) y la aparición de anticuerpos en la segunda (convalecencia) o un aumento de 4 diluciones (Ministerio de Salud, 2007).

Prevención de la FHA: Vacuna Candid #1

“Candid #1 es la primera vacuna a virus vivo atenuado producida y registrada en Argentina. Se produce en el INEVH desde el 2003 para prevenir la fiebre hemorrágica argentina” (Saavedra, Riera., Bottale., Mariani, Maiza y Ambrosio, 2017, sección Resumen, parr.1).

El desarrollo de la vacuna se llevó a cabo por medio de un proyecto colaborativo científico internacional, entre el gobierno de Estados Unidos y Argentina, la Organización Panamericana de la Salud y el Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas. La misma cuenta con una eficacia del 95%. (Briggiler et al. 2015).

“Candid #1 es la primera vacuna eficaz contra un arenavirus y la primera vacuna huérfana que logra su registro” (Enría et al. 2010. p. 20).

Se la considera una vacuna huérfana ya que fue creada para una pequeña área geográfica de Argentina, con una población igualmente limitada, y destinada a una enfermedad de baja prevalencia. Por este motivo, éste producto no es de interés para la industria farmacéutica, ya que no es posible recuperar los costos de su desarrollo, producción y distribución. En Argentina el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui

(INEVH-ANLIS) es el encargado de la producción de la misma (Saavedra et al., 2017).

A partir del año 2007 fue incorporada al Calendario Nacional de Inmunizaciones (Decreto N° 48/07). (Ministerio de Salud et al. 2007) y “desde entonces está disponible para toda la población mayor de 15 años en las cuatro provincias del área endémica” (Briggiler et al. 2015. p. 166).

Los anticuerpos que genera esta vacuna se pueden detectar a partir de los 15 días post inoculación y para el día 60 se ha encontrado respuesta inmune en más del 90 % de los vacunados (Ministerio de Salud et al. 2018. Prospecto Vacuna Candid #1).

Estudios longitudinales de los títulos de anticuerpos específicos dan cuenta que la respuesta inmune generada por Candid #1 persiste por años, por lo que la protección de la población expuesta se logra mediante una única dosis. (Enría et al. 2010).

Tratamiento de la FHA

Plasma inmune

Se puede definir el plasma inmune para el tratamiento de la FHA, como aquel plasma, donado voluntariamente, por pacientes que padecieron la enfermedad, se curaron y desarrollaron anticuerpos contra el virus Junín (denominados anticuerpos neutralizantes) (Briggiler, 2017, 1:05).

Hacia fines de la década del cincuenta, varias infecciones virales humanas fueron tratadas con sueros inmunes o gammaglobulinas humanas. Su utilización se basó en el efecto benéfico obtenido para prevenir la enfermedad, disminuir su severidad o prevenir complicaciones.

El uso terapéutico del plasma proveniente de personas que tuvieron FHA, se basó en los buenos resultados obtenidos en hepatitis, rubéola, poliomielitis, paperas y sarampión (Enría, 2008).

En la FHA, la viremia perdura durante todo el período febril agudo (6-8 días) y es neutralizada luego de transfundir el plasma inmune, por la acción específica de los anticuerpos neutralizantes contra el virus Junín presentes en él.

En los comienzos, el plasma inmune se administraba sin conocimiento de los títulos de anticuerpos neutralizantes de las unidades transfundidas, por lo que cada paciente recibía 250 ml de plasma inmune de dos donantes distintos para compensar las posibles diferencias en los títulos (Enría, Briggiler, Fernández, Levis & Maiztegui, 1984).

En la actualidad, “las unidades terapéuticas (UT) de anticuerpos neutralizantes recibidas por los pacientes se calcula teniendo en cuenta el peso corporal del paciente, el volumen y el título de anticuerpos neutralizantes de cada unidad de plasma inmune administrado” (Enría et al. 1984).

$$UT/Kg = \sum \frac{\text{Volumen x título de cada unidad}}{\text{Peso corporal}}$$

“Si se administran 3500 UT/Kg durante la primera semana, la letalidad de la FHA puede disminuirse a menos del 1%, en los individuos previamente sanos. La administración de plasma inmune luego de los 8 días del inicio de síntomas, no es eficaz” (Ministerio de Salud, 2007, p. 14).

A modo de ejemplo, se pueden calcular las unidades terapéuticas necesarias para un paciente de 70 Kg, del siguiente modo:

$$70 \times 3500 = 245.000 \text{ UT}$$

De este modo, las unidades de plasma inmune necesarias para neutralizar el virus en ese paciente, serían 245.000. Las unidades a transfundir se seleccionan en base al peso de la unidad y al título de anticuerpos

neutralizantes (AcNt) del donante de esa unidad, respetando el grupo sanguíneo y factor Rh del paciente (Uboldi, 2014).

Por ejemplo,

Bolsa A: $250(\text{grs}) \times 320 (\text{Ac Nt}) = 80.000 \text{ UT}$

Bolsa B: $300 (\text{grs}) \times 640 (\text{AcNt}) = 192.000 \text{ UT}$

Total = 272.000 UT

Procedimiento para la solicitud de plasma inmune

Los médicos que traten a pacientes con sospecha clínica de FHA pueden solicitar el plasma inmune a los bancos de plasma de cada provincia que pertenezcan al Programa Nacional de control de la Fiebre Hemorrágica Argentina.

El médico tratante debe enviar al Centro más cercano, mediante un familiar o allegado del paciente, dos muestras de sangre del mismo, (Instrucciones de toma de muestras en Anexo 4) del período agudo, informe clínico, incluyendo el peso exacto [con balanza], grupo sanguíneo y ficha epidemiológica de investigación de caso de síndromes febriles (en Anexo 1) (Ministerio de Salud, 2007).

El personal técnico de guardia del Banco de plasma inmune, recepcionará la ficha epidemiológica completa (condición necesaria y excluyente) y las muestras de sangre. A su vez, corroborará el grupo sanguíneo y procederá a seleccionar las unidades de plasma inmune a enviar, teniendo en cuenta el peso del paciente y la cantidad de unidades terapéuticas (UT) necesarias, agregando hasta un 10% más por si el paciente no hubiese sido pesado correctamente.

Una vez cumplimentados estos requisitos, el Banco de Plasma entregará “sin costo alguno” las unidades de plasma inmune, congeladas y acondicionadas

para su traslado para mantener la temperatura y evitar la rotura de las mismas, y su correspondiente informe serológico para ser administradas de manera inmediata (Ministerio de Salud y Acción Social, 1998).

Transfusión del plasma inmune

Según lo expresado por Briggiler (2017), “éste tratamiento no está registrado, porque en esa época se manejaban de otra manera y si hoy en día se quisiera registrar ese producto, resultaría muy difícil” (46:12).

Relata además, que existe un gran interés por normatizar oficialmente esta terapéutica, ya que en la Ley Nacional de Sangre no está contemplado el plasma inmune, a pesar de que la FHA es la única patología que tiene un tratamiento específico con este tipo de plasma (46:40).

Lo único que diferencia al plasma inmune de un plasma de donante común es, la presencia extra de un anticuerpo contra el virus Junín (Briggiler, 2017, 1:05).

Es por ello que al momento de transfundirlo deben respetarse las Normas Administrativas y Técnicas cumplimentando todos los pasos de una transfusión de plasma común.

Las unidades de plasma deben ser entregadas al Banco de Sangre de la Institución donde se encuentra internado el paciente, ya que el personal técnico de hemoterapia es el único autorizado a realizar la transfusión del mismo. (Briggiler, 2017, 1:10:50).

Debe ser descongelado en un baño termostático, a temperatura controlada entre 30 y 37 °C, protegido por una bolsa secundaria para evitar contaminación o derrames (Dirección de Sangre y Hemoderivados y Ministerio de Salud de la Nación, 2015).

“El plasma debe administrarse por vía endovenosa y de una sola vez” (Ministerio de Salud, 2007, p.14). Para ello, deberán utilizarse “tubuladuras

estériles, libres de pirógenos y descartables, que incluyan un filtro capaz de retener partículas potencialmente nocivas para el receptor (Dirección de Sangre y Hemoderivados y Ministerio de Salud de la Nación, 2015, p 52).

Se debe respetar grupo sanguíneo y factor Rh, pero en el caso de no tener existencia en stock, (evaluando riesgo - beneficio), se puede administrar plasma de otro grupo. (Briggiler, 2017, 50:38).

Banco de plasma inmune para FHA

Una de las primeras actividades del Programa Nacional de control de la Fiebre Hemorrágica Argentina fue la creación de Bancos de plasma inmune, en las cuatro provincias afectadas por la enfermedad, (Buenos Aires, Córdoba, La Pampa y Santa Fe), para responder a las demandas de cada una de ellas, sin tener que recurrir al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas de Pergamino como se procedía en los inicios (Ministerio de Salud et al., 2007).

A continuación se detallan las actividades que se realizan en el mismo:

a) Registro de donantes

El Banco de plasma inmune donde se llevó a cabo este trabajo, es el responsable de mantener un registro actualizado de donantes, así como también, tener en cuenta a aquellos pacientes confirmados del año anterior que puedan sumarse al mismo. Al estar ordenado por localidad de residencia, facilita la organización de campañas de donación (Ministerio de Salud et al. 2007).

El Libro de Donantes cumple con todos los requerimientos de las Normas Administrativas y Técnicas y de la Ley Nacional de sangre 22.990 en cuanto a los datos filiatorios del donante, con el agregado de dos columnas, para registrar número de teléfono y título de anticuerpos neutralizantes, datos que agilizan la decisión ante nuevas convocatorias de donación.

b) Proceso de selección del donante

Es en éste mismo Banco de plasma inmune, donde se coordina la concurrencia del donante de acuerdo a su conveniencia, y donde se realiza el procedimiento de donación propiamente dicho.

La selección de los mismos, se lleva a cabo utilizando el mismo cuestionario de un donante común, ya que en el mismo se indaga si alguna vez padeció FHA y cuándo.

Los donantes con títulos de anticuerpos menores o iguales a 1/80 o con serología positiva son excluidos de las listas. (Ministerio de Salud et al, 2007).

c) Obtención de unidades de plasma inmune

Según relata Briggiler 2017, en los inicios de la enfermedad, cuando había gran demanda de plasma inmune, de cada donante se obtenían dos unidades en el mismo procedimiento, mediante plasmaféresis manual.

Este método demandaba una mañana completa, ya que se extraía una unidad de sangre, se mantenía la vía conectando solución fisiológica, mientras que se realizaba el fraccionamiento por medio de centrifugación.

El plasma inmune era trasvasado a la bolsa satélite a través de un circuito cerrado y la unidad de suspensión de hematíes se le devolvía al donante por la misma vía, para luego proceder a extraer la siguiente unidad (1:04:43).

Esta técnica debió modificarse debido a la poca predisposición, ya sea por no disponer de tanto tiempo, o por problemas laborales al no reconocerles el día de la donación (1:05:14).

Es por ello que, actualmente, en lugar de extraer dos unidades de sangre, se procede a la extracción de una sola unidad (Figura 10), se separa el plasma inmune de la suspensión de hematíes por centrifugación (Figura 11 y 12), y mediante una prensa, el plasma es trasvasado a una bolsa satélite (Figura 13). La unidad de suspensión de hematíes no se le reinfunde al donante y se destina la misma al Banco de Sangre (1:06).



Figura 10: Proceso de donación
Fuente: propia



Figura 11: Proceso de centrifugación.
Fuente: propia



Figura 12. Proceso de centrifugación
Fuente: propia



Figura 13: Proceso de fraccionamiento
Fuente: propia

d) Conservación:

Una vez separado de la unidad de glóbulos rojos, el plasma inmune debe congelarse inmediatamente a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos, para luego conservarlo entre -20 y -40°C (Ministerio de Salud et al, 2007).

Se lo almacena en cajas individuales (Figura 14), las que se ubican en racks metálicos numerados y divididos en columnas para su fácil y rápida localización (Figura 15).

Estos datos se vuelcan en una planilla donde constan el número de cada unidad, código alfanumérico, fecha de extracción, peso de la unidad, ubicación por rack, columna y posición, cantidad de unidades terapéuticas, y una columna destinada al nombre del receptor, institución donde se encuentra internado y fecha de envío o transfusión del plasma) (Manual de Procedimientos Estándar, Banco de plasma inmune.)



Figura 14: Almacenamiento
Fuente: propia



Figura 15: Almacenamiento en rack
Fuente: propia

e) Control del plasma a transfundir:

Estudios en el donante:

Todas las unidades destinadas a la obtención de plasma inmune son tipificadas para los sistemas ABO y D y se investiga la presencia de anticuerpos anti eritrocitarios irregulares (Dirección de Sangre y Hemoderivados y Ministerio de Salud de la Nación, 2015).

En aquellos casos que se detecten anticuerpos irregulares presentes, las unidades de plasma inmune no son utilizadas

Todas las unidades obtenidas son estudiadas para evitar la transmisión de infecciones transmisibles por transfusión. Las mismas comprenden la realización de pruebas para la detección de:

- Chagas (por dos métodos distintos, por ejemplo ELISA recombinante y ELISA de lisado de parásito).
- Hepatitis B: antígeno de superficie HbsAg y anticuerpos anti Core.
- Hepatitis C: antígeno y anticuerpos del virus de la Hepatitis C.
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH): antígenos y anticuerpos anti VIH I/II.
- Sífilis: anticuerpos anti *Treponema pallidum* por pruebas no treponémicas.
- HTLV I y II: anticuerpos anti HTLV I y II.
- Brucelosis: anticuerpos anti Brucella.
- Biología molecular para Hepatitis B, Hepatitis C y VIH. (cuando se realizan el tamizaje mediante estas técnicas se exige la detección de antígenos del virus de la Hepatitis C y del virus del VIH) (Dirección de Sangre y Hemoderivados y Ministerio de Salud de la Nación, 2015).

Aquellos donantes que presenten una alguna de las reacciones positivas, son citados por carta, para notificarles este resultado (Ministerios de Salud et al. 2007).

f) Stock mínimo de un Banco de Plasma inmune:

“Para lograr eficiencia en el funcionamiento del centro, se recomienda disponer de un stock mínimo de 10 tratamientos para pacientes de alrededor de 80 kg.

Se sugiere contar con dos tratamientos Rh positivos de cada grupo y dos tratamientos Rh negativos. Este stock se determina en base a la incidencia de enfermedad en cada provincia” (Ministerio de Salud et al., 2007).

Marco Metodológico

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional de tipo transversal, en el que se realizó un análisis acerca de la prevalencia de FHA, en la Provincia de Santa Fe, en relación con la donación voluntaria de plasma inmune.

Se tomaron en cuenta las características epidemiológicas referidas a aquellos pacientes que obtuvieron un resultado positivo o negativo para FHA, así como también aquellos que quedaron sin resultado diagnóstico.

Las características sociodemográficas que se analizaron fueron, la edad, género y lugar de residencia de los pacientes atendidos.

Para la recolección de información se utilizó la base de datos del Banco de Plasma Inmune, ubicado en un Hospital Público de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe.

El periodo analizado comprendió desde el año 2007 hasta el año 2016 inclusive.

Los datos que se recolectaron fueron: sexo, edad, lugar de residencia, mes y año en el que el paciente estuvo internado, total de pacientes transfundidos, cantidad de unidades transfundidas, cantidad de unidades donadas, número de pacientes que padecieron FHA y luego se transformaron en donantes de plasma inmune, total de casos positivos, negativos y aquellos que quedaron sin resultado para FHA.

Para determinar la cantidad de habitantes de cada localidad, (necesario para el cálculo de la prevalencia de la enfermedad), se consultó la base de datos del último censo 2010 del INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos).

Se confeccionó una tabla con la cantidad de casos positivos, negativos y sin resultado para FHA, en las respectivas localidades de la Provincia de Santa Fe en el período 2007-2016.

Para conocer la cantidad de pacientes que luego de padecer FHA se transformaron en donantes, se consultó la Base de datos de pacientes y se la comparó con la Base de datos de donantes (ambas del periodo 2007-2016), mediante la función buscar y reemplazar de Excel 2013.

Se seleccionaron aquellos pacientes que padecieron FHA y donaron al menos una vez su plasma inmune.

Se omitieron los pacientes FHA positivos que obitaron.

Los valores obtenidos se volcaron en una base de datos de Microsoft Excel 2013. Los mismos se tabularon para su presentación y análisis a través de tablas y gráficos.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2013.

Se utilizaron gráficos de barra, barras comparativas y gráficos de líneas.

La población estudiada se ubicó exclusivamente en localidades de la Provincia de Santa Fe.

La muestra (probabilística) quedó conformada por 370 pacientes para los cuales se establecieron los siguientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes que figuran en la base de datos del Banco de Plasma inmune para FHA de la ciudad de Rosario, que hayan sido transfundidos con plasma inmune, y con diagnóstico positivo para FHA, obtenido por cualquiera de las técnicas utilizadas para la confirmación de la enfermedad (PCR, Elisa o aislamiento viral).
- Pacientes transfundidos, que obtuvieron un resultado negativo para FHA por cualquiera de las técnicas de diagnóstico.
- Pacientes transfundidos sin diagnóstico confirmatorio para FHA, por estar incompletamente estudiados.

Criterios de exclusión:

- Pacientes residentes fuera de la Provincia de Santa Fe.
- Pacientes transfundidos con plasma inmune, diagnosticados con otras patologías (dengue, leptospirosis, etc)
- Pacientes registrados antes del año 2007 y después del año 2016.
- Pacientes que no fueron transfundidos, aunque hayan presentado un resultado positivo para FHA.

Se omitieron los datos filiatorios de pacientes y donantes, para asegurar la confidencialidad de la investigación, en cumplimiento con la Ley de Protección de los datos personales N° 25326.

Variables:

- Sexo: masculino o femenino.
Históricamente la prevalencia de la FHA fue mayor en hombres que en mujeres, pero dicha variable se ha ido modificando.
- Edad: años al momento de la internación. En escala: 0-14, 15-29, 30-44, 45-59, 60-74, 75-89.
Se eligió esta variable debido a que la edad mínima para la colocación de la vacuna contra la FHA es de 15 años, quedando una población expuesta a padecer la enfermedad por debajo de ese rango etario.
- Lugar de residencia: especificando la localidad.
La FHA siempre estuvo relacionada con la zona rural y sus actividades. Esta variable permite visualizar nuevos escenarios epidemiológicos y la prevalencia de enfermedad.
- Unidades de plasma inmune transfundidas: por unidad (1, 2, 3...)
Las unidades de plasma inmune que se transfunden, son aquellas que contienen las unidades terapéuticas necesarias para la neutralización del virus Junín, con estudios serológicos e inmunohematológicos negativos.

- Unidades de plasma inmune donadas: por unidad (1, 2, 3...).

Las unidades de plasma inmune donadas, son las que se obtienen de pacientes que tuvieron FHA y se curaron y las donan de manera voluntaria.

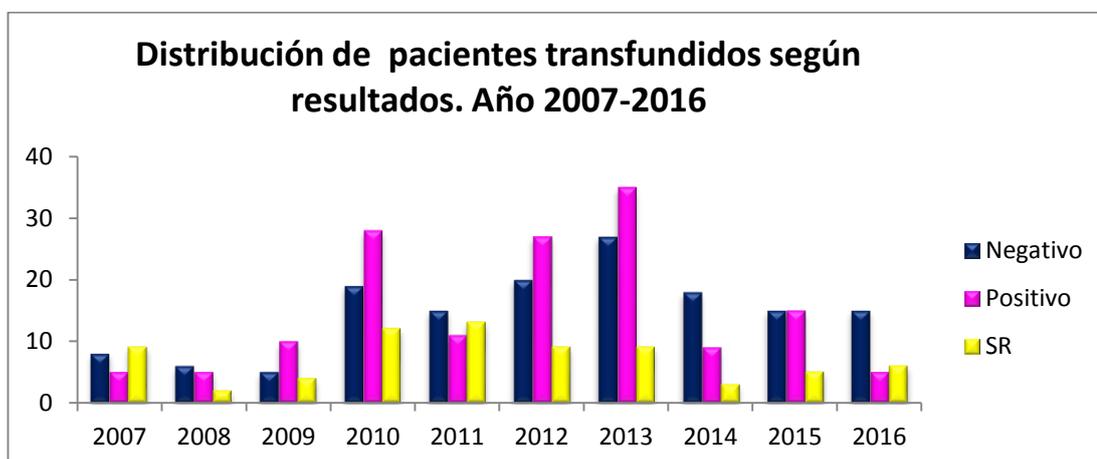
RESULTADOS

**Tabla 1: Distribución de pacientes transfundidos según resultados.
Año 2007-2016**

Distribución de pacientes transfundidos según resultados. Año 2007-2016				
Año	Negativo	Positivo	SR	Total
2007	8	5	9	22
2008	6	5	2	13
2009	5	10	4	19
2010	19	28	12	59
2011	15	11	13	39
2012	20	27	9	56
2013	27	35	9	71
2014	18	9	3	30
2015	15	15	5	35
2016	15	5	6	26
Total	148	150	72	370

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune
n= 370

**Gráfico 1: Distribución de pacientes transfundidos según resultados.
Año 2007-2016**



Fuente: Elaboración propia

Se observa que del total de pacientes transfundidos, (n=370), 148 fueron negativos para FHA, 150 pacientes obtuvieron un resultado positivo para FHA y 72 quedaron sin resultado

Tabla 2: Total de pacientes transfundidos.

Año 2007- 2016

Total de pacientes transfundidos. Año 2007-2016	
2007	22
2008	13
2009	19
2010	59
2011	39
2012	56
2013	71
2014	30
2015	35
2016	26
Total	370

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune
n=370

Gráfico 2: Total de pacientes transfundidos.

Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

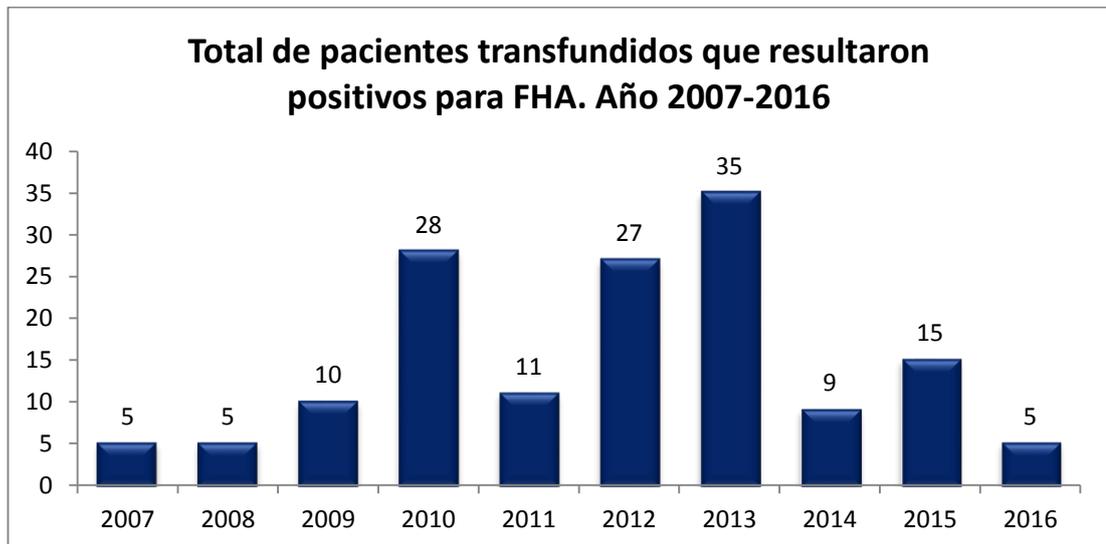
Se puede observar que los años 2010 y 2013 presentaron la mayor cantidad de pacientes transfundidos, (59 y 71 respectivamente).

**Tabla 3: Pacientes transfundidos que resultaron positivos para FHA.
Año 2007-2016**

Pacientes transfundidos que resultaron positivos para FHA Año 2007-2016	
Año	Total
2007	5
2008	5
2009	10
2010	28
2011	11
2012	27
2013	35
2014	9
2015	15
2016	5
Total	150

Fuente: Base de datos de plasma inmune
n=150

Gráfico 3: Total de pacientes transfundidos que resultaron positivos para FHA. Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

La mayor cantidad de pacientes transfundidos que resultaron positivos para FHA se dio en el año 2013, con 35 pacientes transfundidos positivos, seguido

por el año 2010, con 28 pacientes transfundidos positivos para FHA y en tercer lugar, el año 2012, con 27 pacientes transfundidos positivos.

Tabla 4: Porcentaje de pacientes transfundidos que resultaron positivos para FHA. Año 2007-2016

Porcentaje de pacientes transfundidos que resultaron positivos para FHA. Año 2007-2016.	
Año	%
2007	22,73
2008	38,46
2009	52,63
2010	47,46
2011	28,21
2012	48,21
2013	49,30
2014	30,00
2015	42,86
2016	18,52

Fuente: Elaboración propia

En los años 2009, 2010, 2012 y 2013, aproximadamente el 50% de los pacientes transfundidos resultaron positivos para FHA.

**Tabla 5: Distribución de pacientes transfundidos según edad.
Año 2007-2016.**

Año	EDAD						Total
	0-14	15-29	30-44	45-59	60-74	75-89	
2007	3	12	4	3			22
2008	2	7	1	2	1		13
2009	2	8	4	3	1	1	19
2010	8	27	13	11			59
2011	2	21	6	8	2		39
2012	8	21	14	9	3	1	56
2013	7	24	20	17	2	1	71
2014	3	11	7	7	2		30
2015	1	12	15	4	3		35
2016	8	11	6		1		26
Total	44	154	90	64	15	3	370

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune
n= 370

La mayoría de los pacientes tratados tenían entre 15 y 29 años (154 pacientes), seguidos por aquellos que tenían entre 30 y 44 años (90 pacientes).

Pacientes FHA positivos	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
Edades	3	75	29,8	15,53

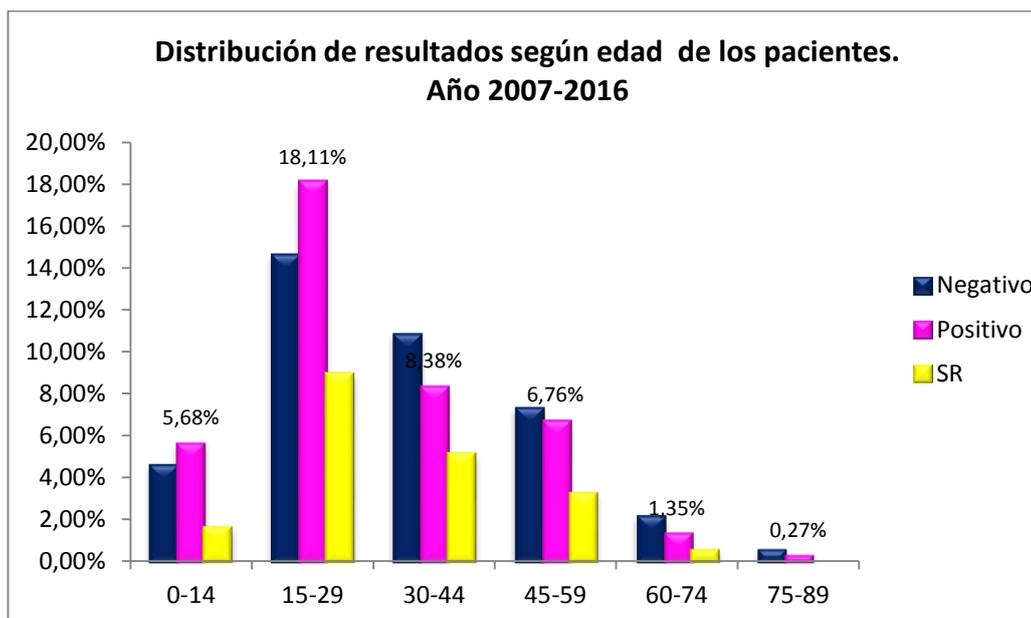
La población presentó una edad comprendida entre 3 y 75 años, con un promedio de 29,8 años y un desvío estándar de 15,53.

**Tabla 6: Resultados según edad de los pacientes transfundidos.
Año 2007-2016**

Resultados según edad de los pacientes. Año 2007-2016				
Edad	Negativo	Positivo	SR	Total
0-14	4,59%	5,68%	1,62%	11,89%
15-29	14,59%	18,11%	8,92%	41,62%
30-44	10,81%	8,38%	5,14%	24,32%
45-59	7,30%	6,76%	3,24%	17,30%
60-74	2,16%	1,35%	0,54%	4,05%
75-89	0,54%	0,27%	0,00%	0,81%
Total	40,00%	40,54%	19,46%	100,00%

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 6: Distribución de resultados según edad de los pacientes transfundidos. Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

El 18,11% de los pacientes con resultado positivo para FHA tenían entre 15 y 29 años, seguidos por el 8,38% que tenían entre 30 y 44 años.

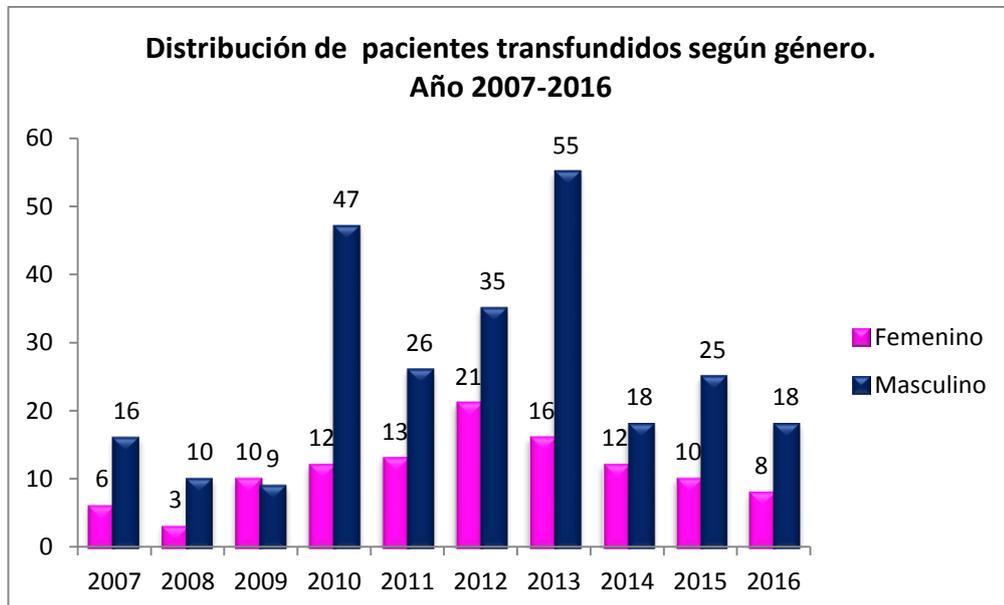
El 10,81% de los pacientes con resultado negativo para FHA tenían entre 30 y 44 años.

Tabla 7: Distribución de pacientes transfundidos según género. Año 2007-2016

Distribución de pacientes transfundidos según género. Año 2007-2016			
Año	Femenino	Masculino	Total
2007	6	16	22
2008	3	10	13
2009	10	9	19
2010	12	47	59
2011	13	26	39
2012	21	35	56
2013	16	55	71
2014	12	18	30
2015	10	25	35
2016	8	18	26
Total	111	259	370

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune
n= 370

Gráfico 7: Distribución de pacientes transfundidos según género. Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

En todos los años estudiados, la población de género masculino es considerablemente mayor que la de género femenino. Sólo en el año 2009 la cantidad de pacientes fue similar para ambos géneros.

Tabla 8: Resultados de pacientes transfundidos según género.

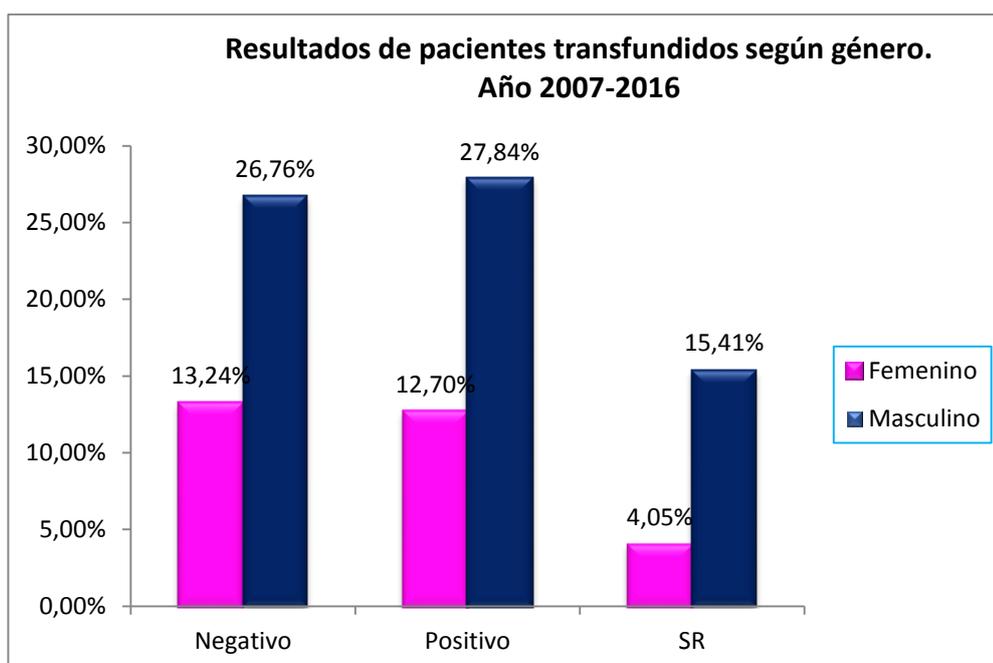
Año 2007-2016

Resultados de pacientes según género. Año 2007-2016				
Sexo	Negativo	Positivo	SR	Total
F	13,24%	12,70%	4,05%	30,00%
M	26,76%	27,84%	15,41%	70,00%
Total	40,00%	40,54%	19,46%	100,00%

Fuente: Elaboración propia
n= 370

Gráfico 8: Resultados de pacientes transfundidos según género.

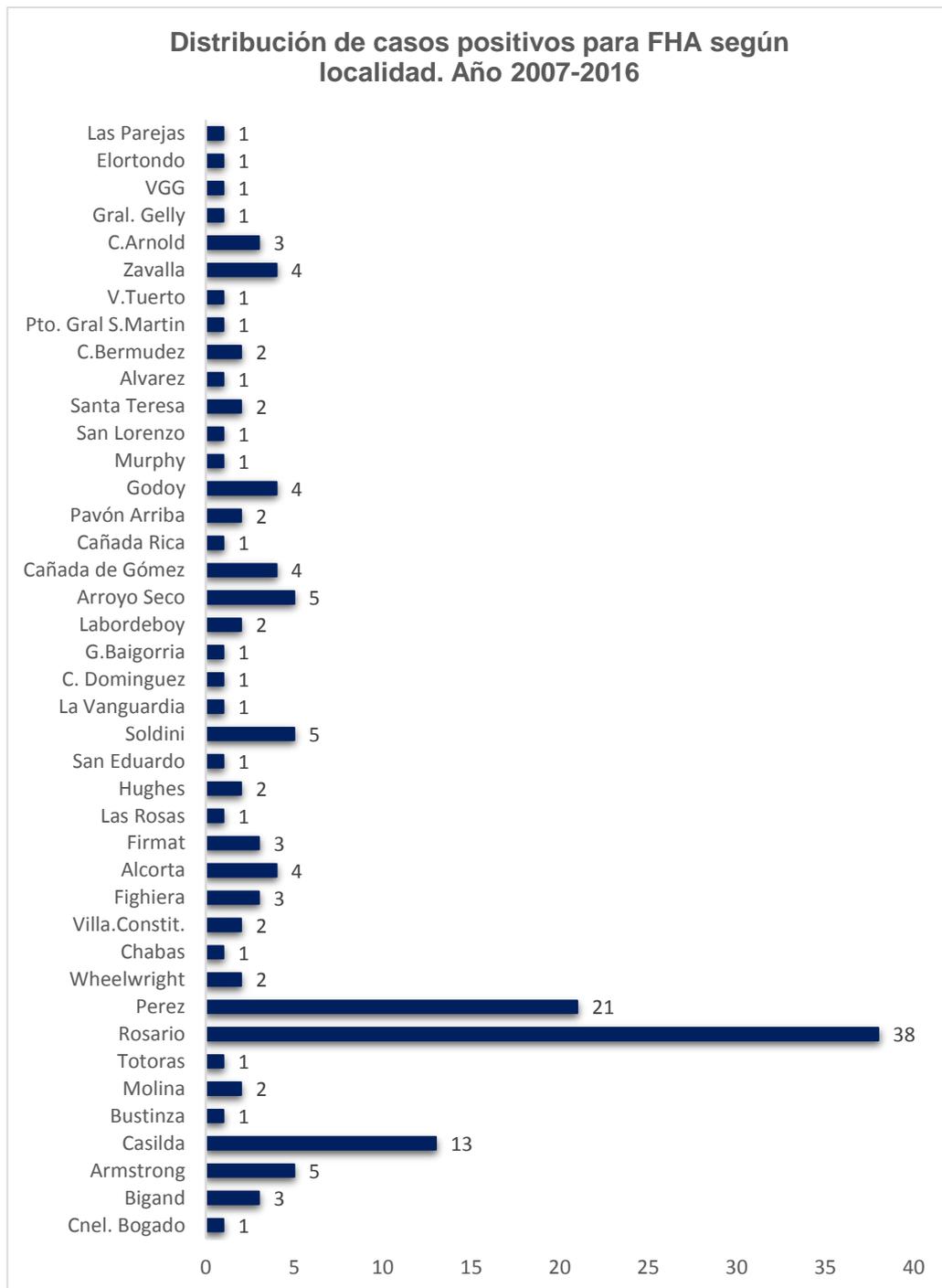
Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

Resulta significativamente mayor la proporción de pacientes masculinos en comparación con el género femenino, tanto para resultado positivo (27,84% y 12,70%), como negativo (26,76 % y 13,24%) respectivamente.

**Gráfico 9: Distribución de casos positivos para FHA según localidad.
Año 2007-2016**



Fuente: Elaboración propia
n= 150

Se destaca la ciudad de Rosario como la localidad con mayor cantidad de casos positivos (38) para FHA, durante el período 2007-2016. Le siguen las localidades de Perez y Casilda con 21 y 13 casos positivos respectivamente.

Las ciudades de Armstrong, Soldini y Arroyo Seco presentaron 5 casos positivos; Zaballa, Godoy, Cañada de Gómez y Alcorta, le siguen con 4 casos.

Las ciudades de Coronel Arnold, Firmat, Fighiera y Bigand, tuvieron 3 casos positivos y Capitán Bermúdez, Santa Teresa, Pavón Arriba, Labordeboy, Hughes, Villa Constitución, Wheelwright y Molina presentaron sólo 2 casos.

Las restantes localidades tuvieron un solo caso en el período estudiado 2007-2016.

Tabla 9: Resultados según lugar de residencia del paciente.

Año 2007-2016. (en Anexo 5)

Tabla 10: Total de unidades de plasma inmune transfundidas y donadas. Año 2007-2016

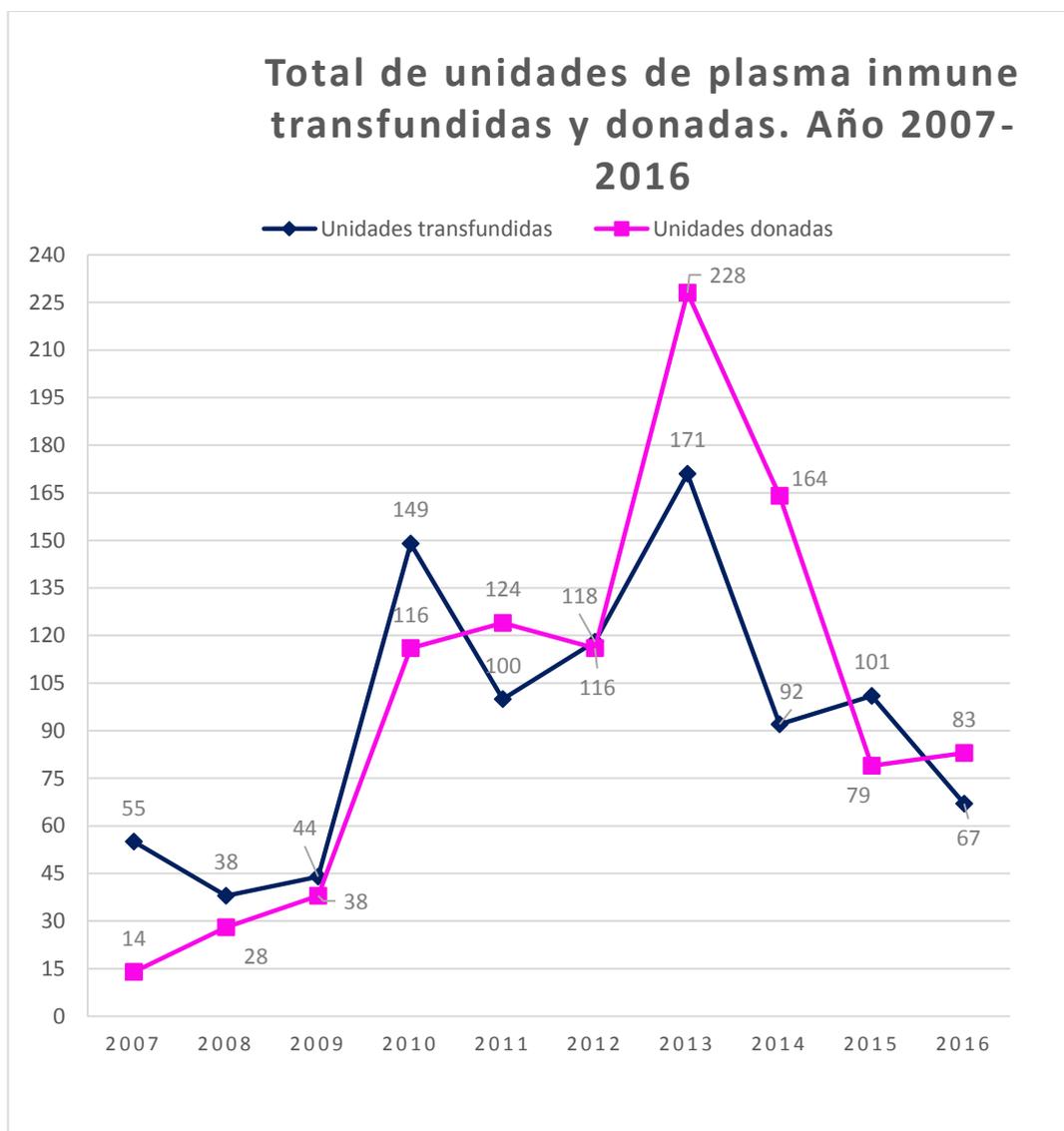
AÑO	Cantidad de unidades de plasma inmune transfundidas	Cantidad de unidades de plasma inmune donadas
2007	55	14
2008	38	28
2009	44	38
2010	149	116
2011	100	124
2012	118	116
2013	171	228
2014	92	164
2015	101	79
2016	67	83
Total	934	990

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune.

n= 934

n= 990

Gráfico 10: Total de unidades de plasma inmune transfundidas y donadas. Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

Del análisis del total de unidades de plasma inmune transfundidas (934) y donadas (990), se desprende que, las unidades donadas superan mínimamente (34), a las unidades transfundidas.

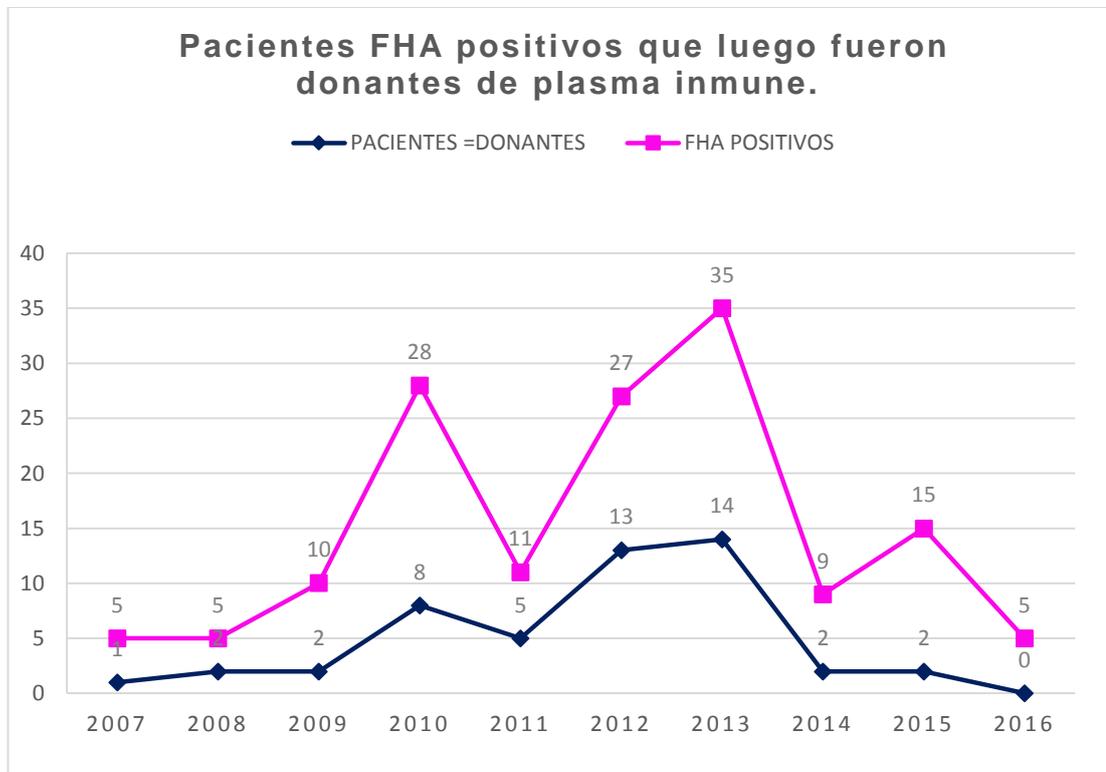
En 2011, 2013, 2014 y 2016, la cantidad de unidades transfundidas fue menor a las donadas, mientras que en 2007, 2008, 2009, 2010, 2012, y 2015 las unidades de plasma inmune que se transfundieron superaron a las que se donaron.

Tabla 11: Distribución de pacientes FHA positivos que luego fueron donantes de plasma inmune. Año 2007-2016

AÑO	Pacientes FHA positivo	Pacientes donantes
2007	5	1
2008	5	2
2009	10	2
2010	28	8
2011	11	5
2012	27	13
2013	35	14
2014	9	2
2015	15	2
2016	5	0
Total	150	49 (32,66%)

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune
 n= 150
 n= 49

Gráfico 11: Pacientes FHA positivos que luego fueron donantes de plasma inmune. Año 2007-2016



Fuente: Elaboración propia

Del total de pacientes FHA positivos (150), sólo 49 (32,66%) fueron donantes de plasma inmune en el periodo 2007-2016.

El año 2013 registró la mayor cantidad de pacientes FHA positivos (35), y la mayor cantidad de donantes (14).

En el año 2010 se registraron 28 pacientes FHA positivos, de los cuales sólo 8 fueron luego donantes de plasma inmune.

El 2012 registró 27 pacientes FHA positivos y 13 donantes de plasma inmune.

El año 2015, 15 pacientes resultaron FHA positivos, pero sólo 2 de ellos fueron luego donantes de plasma inmune.

En el año 2011, 11 pacientes tuvieron un resultado positivo para FHA, y luego 5 de ellos fueron posteriormente donantes.

En el 2009 los pacientes FHA positivos fueron 10, pero solamente 2 concurren a donar su plasma inmune.

El año 2014 arrojó 9 casos positivos para FHA con tan sólo 2 donantes.

En 2007, 2008 y 2016, se confirmaron 5 casos positivos para FHA respectivamente pero sólo hubo 1, 2 y ningún donante de plasma inmune en esos períodos.

En lo que respecta a la proporción de pacientes FHA positivos que luego fueron donantes de plasma inmune, se puede observar que, de un total de 150 pacientes positivos, solamente 49, (32,66%) fue posteriormente donante de plasma, aproximadamente, 1 de cada 3.

En la Tabla 11 se discrimina por año la proporción de pacientes positivos que luego fueron donantes, arrojando los siguientes resultados:

En 2007, 1 de cada cinco pacientes fue donante; 2008, arrojó 2 donantes de cada 5; 2009, presentó 2 donantes de cada 10 pacientes y 2010, 8 de cada 28.

En el año 2011 la proporción de pacientes positivos que donaron plasma inmune fue de 5 de cada 11. Durante el año 2012, se presentaron a donar 13

de 27 pacientes que habían padecido FHA, mientras que en el año 2013, fueron 14 donantes por cada 35 pacientes.

A partir del 2014, la proporción de donantes comenzó a disminuir, registrándose 2 donantes de cada 9 pacientes positivos para FHA.

Así también 2015 registró 2 donantes de cada 15 pacientes.

Es de destacar el año 2016, ya que durante el mismo hubo cero donantes de cada 5 pacientes.

Cálculo de Prevalencia de FHA en la Provincia de Santa Fe.

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Casos de FHA periodo 2007-2016}}{\text{Población total de localidades periodo 2007-2016}} \times 10^3$$

$$\text{Prevalencia} = \frac{150}{1539857} \times 10^3 = 0,097$$

Interpretación: la prevalencia para FHA en el periodo 2007-2016 en las localidades de la Provincia de Santa Fe donde se registraron casos positivos de FHA, transfundidos con plasma inmune, fue de 0,097 por cada 1000 habitantes.

Cálculo de prevalencia de FHA de los casos atendidos en el Banco de plasma inmune para FHA

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Casos de FHA periodo 2007-2016}}{\text{Población total en estudio periodo 2007-2016}} \times 10^2$$

$$\text{Prevalencia} = \frac{150}{370} \times 10^2 = 40,54$$

Interpretación: la prevalencia para FHA de los casos atendidos en el Banco de plasma inmune en el periodo 2007-20016 fue del 40,54 %.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Conclusiones

En base a la investigación bibliográfica realizada y a la recolección de datos derivada de las herramientas metodológicas implementadas, se llega a las siguientes conclusiones.

De la población seleccionada, $n=370$, 150 pacientes tuvieron un resultado positivo para FHA, 148 presentaron un resultado negativo y 72 de ellos quedaron sin resultado por estar incompletamente estudiados. Esta última situación tiene su origen en dos motivos principales: el primero se debe a que, una vez que el paciente recibió el alta médica y su estado de salud mejoró, no concurre a los 60 días a tomarse la segunda muestra de sangre necesaria para la confirmación de la enfermedad. El segundo motivo radica en que, una vez externado el paciente, se dificulta su localización telefónica (para invitarlo a formar parte de la lista de donantes voluntarios), por no haberse completado ese dato en la ficha epidemiológica.

El hecho de que los resultados positivos sean muy semejantes a los negativos, puede estar fundado en que, ante la presencia de casos compatibles con una FHA, el tiempo limitado a 8 días para la administración del tratamiento, la falta de un diagnóstico certero inmediato, y la similitud de síntomas con otros síndromes febriles, los profesionales de la salud indiquen la transfusión del plasma inmune a pacientes que, posteriormente podrían tener un resultado positivo para otros síndromes febriles distintos a la FHA (dengue, hantavirus, leptospirosis, etc).

También se puede dar cuenta de que, del total de pacientes transfundidos (350), en los años 2009, 2010, 2012 y 2013, aproximadamente el 50 % de ellos resultaron positivos para FHA.

Es en este punto donde se evidencian diferencias con los resultados obtenidos en 2007 por el INEVH, 2012 por Enría y 2017 por Bonel, en comparación con éste estudio, ya que los datos aportados por los anteriormente citados en el Estado del Arte, se basan en el total de casos notificados, mientras que en el presente trabajo sólo se analizaron aquellos pacientes que fueron transfundidos con plasma inmune.

Del contexto investigado, se puede destacar que la población estudiada presentó una edad comprendida entre 3 y 75 años, con un promedio de 29,8 años y un desvío estándar de 15,53.

La mayoría de los pacientes tratados tenían entre 15 y 29 años (154 – 18,11%), seguidos por aquellos que tenían entre 30 y 44 años (90 – 8,38%).

En una visión general, podría decirse, que la mayoría de los pacientes tenían entre 15 y 60 años, en concordancia con los datos aportados por el trabajo presentado en el Informe para la XXVI Reunión Anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina en Rosario 2012: *Cambio en los patrones de riesgo de la Fiebre Hemorrágica Argentina desde la introducción de la vacunación (2012)*, donde se observó que el 81% de los casos confirmados tenía entre 15 y 65 años.

Resulta oportuno subrayar que el 5,68% de los pacientes que fueron positivos para FHA, (20), tenían entre 0 y 14 años, representando un 11,89% del total.

Este hallazgo, está relacionado con la edad mínima requerida para recibir la vacuna Candid #1 como prevención de la FHA, incorporada al Calendario Nacional de Inmunizaciones, para todos aquellos mayores de 15 años. De aquí se desprende que éste grupo etario se encuentre dentro de la población en riesgo de enfermar.

Además, se puede mencionar que, aunque hayan padecido la enfermedad y desarrollado anticuerpos contra la FHA, no podrán ser donantes de plasma inmune hasta que cumplan 18 años. Esta situación es la que influye a la hora

de incrementar la lista de potenciales de potenciales donantes voluntarios de plasma inmune.

Del análisis del total de casos positivos para FHA, se puede concluir que un 12,70 % pertenecían al género femenino (30% del total), y un 27,84% al género masculino (70% del total).

Si bien históricamente la FHA es más frecuente en hombres que en mujeres, se pudo observar que esa tendencia se ha modificado levemente, debido a intervenciones sanitarias que centraron la vacunación en la población masculina, por estar los mismos dentro del grupo de riesgo relacionado con las tareas laborales. De todas maneras los datos aquí presentados presentan similitudes en relación a los hallazgos del INEVH en 2007, del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Rosario 2012 en su trabajo *Cambio en los patrones de riesgo de la Fiebre Hemorrágica Argentina desde la introducción de la vacunación 2012*, Enría en 2012 y Bonel 2017, oportunamente citados.

En cuanto a la distribución de casos positivos según localidad, en el periodo 2007-2016, se destaca la Ciudad de Rosario con la mayor cantidad de casos positivos de FHA (38), seguida por Perez, con 21 casos positivos y Casilda con 13.

Armstrong, Soldini y Arroyo Seco presentaron 5 casos positivos; Zaballa, Godoy, Cañada de Gómez y Alcorta, le siguen con 4 casos.

Las ciudades de Coronel Arnold, Firmat, Fighiera y Bigand, tuvieron 3 casos positivos y Capitán Bermúdez, Santa Teresa, Pavón Arriba, Labordeboy, Hughes, Villa Constitución, Wheelwright y Molina presentaron sólo 2 casos.

Las restantes localidades tuvieron un solo caso en el período estudiado 2007-2016.

Los primeros estudios sobre FHA, asociaban la transmisión de la misma exclusivamente al trabajo o residencia en zona rural. Pero este escenario se

ha ido modificando debido a los cambios socioambientales acontecidos en las últimas décadas.

La mayor cantidad de casos registrados en Rosario, estaría originada por ser un puerto de salida del 61% de la producción de granos, con el consecuente aumento del flujo de personas entre el campo, la ciudad y el puerto, aumentando así las posibilidades de tránsito por lugares con circulación del virus.

En la localidad de Perez, los casos positivos para FHA, se pudieron localizar principalmente en la confluencia de las rutas 33 y 14, siendo estas, vías de circulación de camiones con carga de granos, (principal alimento del roedor reservorio y vector del virus Junín). Este hecho justifica además, que los camioneros estén incluidos en un grupo de trabajadores no rurales expuestos a riesgo.

De la misma manera se la puede relacionar a la ciudad de Casilda, ya que se ingresa a ella por la misma ruta 33.

Las demás localidades se encuentran dentro del escenario de transmisión clásico de FHA, por pertenecer a la zona agrícola, habiéndose registrado casos desde el surgimiento de la enfermedad.

Las localidades que presentaron un solo caso positivo en el periodo estudiado, pueden incluirse dentro de las zonas reemergentes, donde hacía 10 años no se registraban casos.

Otra significativa conclusión que revela éste trabajo, está referida a la cantidad unidades plasma inmune transfundidas en relación con las donadas.

Se pudo constatar que 934 unidades de plasma inmune fueron transfundidas en el periodo 2007-2016, y 990, fueron donadas.

Si bien los valores totales indican que fueron más las unidades transfundidas que las donadas, es necesario aclarar que sólo en el año 2011, 2013, 2014 y 2016, la cantidad de unidades transfundidas fue menor que las donadas.

Resulta significativa la importancia que tiene para el Banco de plasma inmune donde se desarrolló este estudio, contar con un stock permanente y suficiente para responder a las demandas del sistema de salud público y privado de la Provincia de Santa Fe.

También se pudo dar cuenta de la cantidad de pacientes, que luego de obtener un resultado positivo para FHA, fueron luego donantes de plasma inmune.

Como hallazgo inesperado, se puede mencionar, y hacer especial énfasis, en que, de un total de 150 pacientes FHA positivos, solamente 49 de ellos fueron luego donantes voluntarios de plasma inmune. Esto se pudo visibilizar gracias a un exhaustivo análisis comparativo entre pacientes y donantes del periodo en estudio.

A partir de lo mencionado anteriormente, es oportuno destacar que las 990 unidades de plasma inmune se obtuvieron a través de las periódicas donaciones de estos 49 donantes.

Para concluir, se determinó la prevalencia de FHA en la Provincia de Santa Fe, durante el periodo 2007-2016.

Los resultados ponen de manifiesto que, la prevalencia fue de 0,097 por cada 1000 habitantes. Es decir, que de cada 1000 habitantes, 0,097 de ellos han desarrollado la enfermedad.

Si bien esta cifra parece insignificante, tomando como población estudiada los 150 pacientes que fueron positivos para FHA, y como población en estudio los 370 transfundidos por el Banco de plasma inmune donde se desarrolló el estudio, se pudo determinar que la prevalencia de la enfermedad en nuestra población, fue del 40,54 %.

RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones anteriormente planteadas, surgen propuestas que apuntan a mejorar algunos aspectos relacionados con la FHA.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se evidencia la necesidad de plantear nuevas investigaciones acerca de la prevalencia de la FHA en la Provincia de Santa Fe con la finalidad de seguir recabando datos necesarios para reducir la incidencia de la enfermedad.

Dado que no es factible la erradicación de la FHA, debido a las grandes extensiones que abarca el área endémica y por ser la misma una zoonosis con reservorio distinto al humano, todas las acciones de prevención, vigilancia, y control deberían mantenerse en el tiempo, a fin de reducir la aparición de nuevos brotes y evitar muertes que se podrían haber prevenido.

Paralelamente, a través del análisis de los resultados obtenidos, se pretende reformular nuevas estrategias de difusión, que mejoren el acceso a la información. De ésta manera, la sociedad contaría con datos valiosos sobre FHA, ya que la misma es, habitualmente confundida con otros síndromes febriles con expresiones clínicas similares, hecho que retrasa la indicación del tratamiento o, por el contrario, se lo administra a pacientes que no lo hubiesen necesitado.

Esta última circunstancia afecta sensiblemente el stock de plasma inmune, por lo que sería necesario arbitrar nuevas medidas para tener disponibles en cualquier momento del día, los primeros resultados, de todos los síndromes febriles semejantes a una FHA, y generar nuevas estrategias de comunicación entre el laboratorio de referencia y los efectores de salud.

Tomando en cuenta que el conocimiento es la base para el reconocimiento de la enfermedad y se evidencia como una de las carencias en la población de los profesionales de salud, es que se sugiere realizar capacitaciones dirigidas hacia el personal médico que desarrolle sus tareas en la zona endémica.

Resulta sumamente necesario tener presente que las personas que tuvieron FHA y se curaron, son la única fuente de plasma inmune. De su buena voluntad y solidaridad para donar su plasma de manera frecuente y voluntaria, depende que se mantenga el stock necesario hasta que surja un nuevo tratamiento.

Es por ello la imperiosa necesidad de mantener un registro actualizado de donantes de plasma inmune y potenciales nuevos donantes entre los casos positivos confirmados del año anterior.

Es de fundamental importancia difundir la donación de plasma inmune a través de todos los medios de comunicación disponibles, de manera que motiven a la población convaleciente de FHA a formar parte de una cadena solidaria que se sostenga en el tiempo.

Como última sugerencia, y en vistas a que en la actualidad no se emite material gráfico, audiovisual, multimedial, radial o televisivo, acerca de los síntomas de la FHA, su prevención y tratamiento con plasma inmune, es que ésta autora sugiere reinstalar el tema en la población.

La organización de jornadas de donación de plasma inmune en las mismas localidades donde residen los donantes, (para evitar su traslado al Banco de plasma inmune hacia la ciudad de Rosario, con la erogación que ello implica), y utilizando las redes de comunicación locales para su difusión, podría ser un modo de convocatoria atractivo.

Resta solamente agregar que para que lo anteriormente propuesto sea factible, resulta necesario contar con un presupuesto permanente como lo hubo en años anteriores y desde hace algún tiempo, el mismo fue cancelado.

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de Investigación de Casos de Síndromes Febriles

FICHA DE INVESTIGACIÓN DE CASO DE SÍNDROME FEBRILES



Profesional Notificante: _____

1. IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Apellido y nombres: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Edad: _____ Sexo: M F DNI: _____

Domicilio actual: _____ Tel. propio o vecino: _____

Localidad: _____ Urbano Rural Provincia: _____

2. DATOS CLINICOS y EPIDEMIOLOGICOS

Fecha de la consulta: ____/____/____ Efector de atención ambulatoria: _____

Fecha de internación: ____/____/____ Efector de internación: _____

Fallecido: No SI Fecha defunción: ____/____/____ Contacto: No SI

Nombre contacto: _____

EMBARAZADA: NO SI SEMANA DE GESTACION: _____

DATOS CLINICOS

Fecha de inicio de los Síntomas: ____/____/____

	SI	NO		SI	NO
Fiebre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Otros signos hemorrágicos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cefalea intensa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Náuseas- vómitos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dolor retroocular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Diarrea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conjuntivitis/Inyección Conjuntival	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Dolor abdominal/abdomen agudo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mialgias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hepatomegalia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Artralgias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Adenopatías	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rash/erupción	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Shock	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Petequias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tos/disnea/ otros síntomas respiratorios:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hemorragia gastrointestinal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

DATOS EPIDEMIOLOGICOS:

Ocupación: _____ Lugar de trabajo: Urbano Periurb Rural Silvestre

Antecedente de viaje reciente últimos 15 días a área con transmisión de dengue, fiebre amarilla o paludismo? No SI

Localidad/Provincia: _____

Antecedente de contacto con animales:

Ratas/lauchas Perros Vacas/cerdos/caballos/ovejas Ninguno

Antecedente de contacto con agua de:

Cloacas/servidas Arroyos/lagunas/río Inundación/anegamiento Ninguno

Tuvo dengue antes? No SI Fecha: ____/____/____ Serotipo: _____ Ignora:

ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN (confirmar con carnet):

Antiamarílica: Si No Ignora Última fecha de vacunación: ____/____/____

Fiebre Hemorrágica Argentina: Si No Ignora Última fecha de vacunación: ____/____/____

Leptospirosis: Si No Ignora Última fecha de vacunación: ____/____/____

3. SOSPECHA CLINICA EPIDEMIOLOGICA

Paludismo Dengue Fiebre Amarilla Leptospirosis FHA Hantavirus Zika Chikungunya Otros

4. DATOS DE LABORATORIO

Ha sido transfundido? Si No Hematocrito: _____ Recuento Blancos: _____

Neutrófilos _____ % Recuento Plaquetas: _____ VES: _____ Uremia _____ g/l

Creatinina _____ mg/l Bilirrubina directa _____ g/ml

TGP _____ UI/L TGO _____ UI/L FA _____ UI/L

Recibió antibióticos? No Si Cuál? _____

Fecha de la 1ª muestra: ____/____/____ Resultado: _____ Método: _____

Fecha de la 2ª muestra: ____/____/____ Resultado: _____ Método: _____

FICHA DE INVESTIGACIÓN DE CASO DE
SÍNDROME FEBRILES



5. IMÁGENES

Rayos X: No Si Descripción: _____
Ecografía: No Si Descripción: _____

6. DATOS DEL INFORMANTE

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____
Establecimiento Notificante: _____ Fecha de Notificación: ____/____/____
Nombre del Profesional: _____
Tel.: _____ e-mail: _____

SOLICITUD DE PLASMA INMUNE (PLASMA DE CONVALECIENTE DE FHA)

Quien suscribe, Dr/a _____ matrícula nº _____ médico de cabecera del paciente:

que se encuentra internado en: _____

solicita plasma de convalecencia de FHA, de grupo sanguíneo _____ RH _____

A fin de determinar la dosis adecuada informo que dicho paciente pesa _____ kg.

Se adjunta la ficha de notificación individual correspondiente y una muestra de sangre para serología extraída dentro de las últimas 24hs.

Lugar: _____ Fecha ____/____/____ Firma del Médico/a: _____

Imagen Ilustrativa de Ficha de Investigación de Caso Síndromes Febriles.

Fuente: <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/128570/635644/file/Febril%20Definitivo%2031-01-2017.pdf>

Anexo 2: Algoritmo clínico de sospecha de FHA

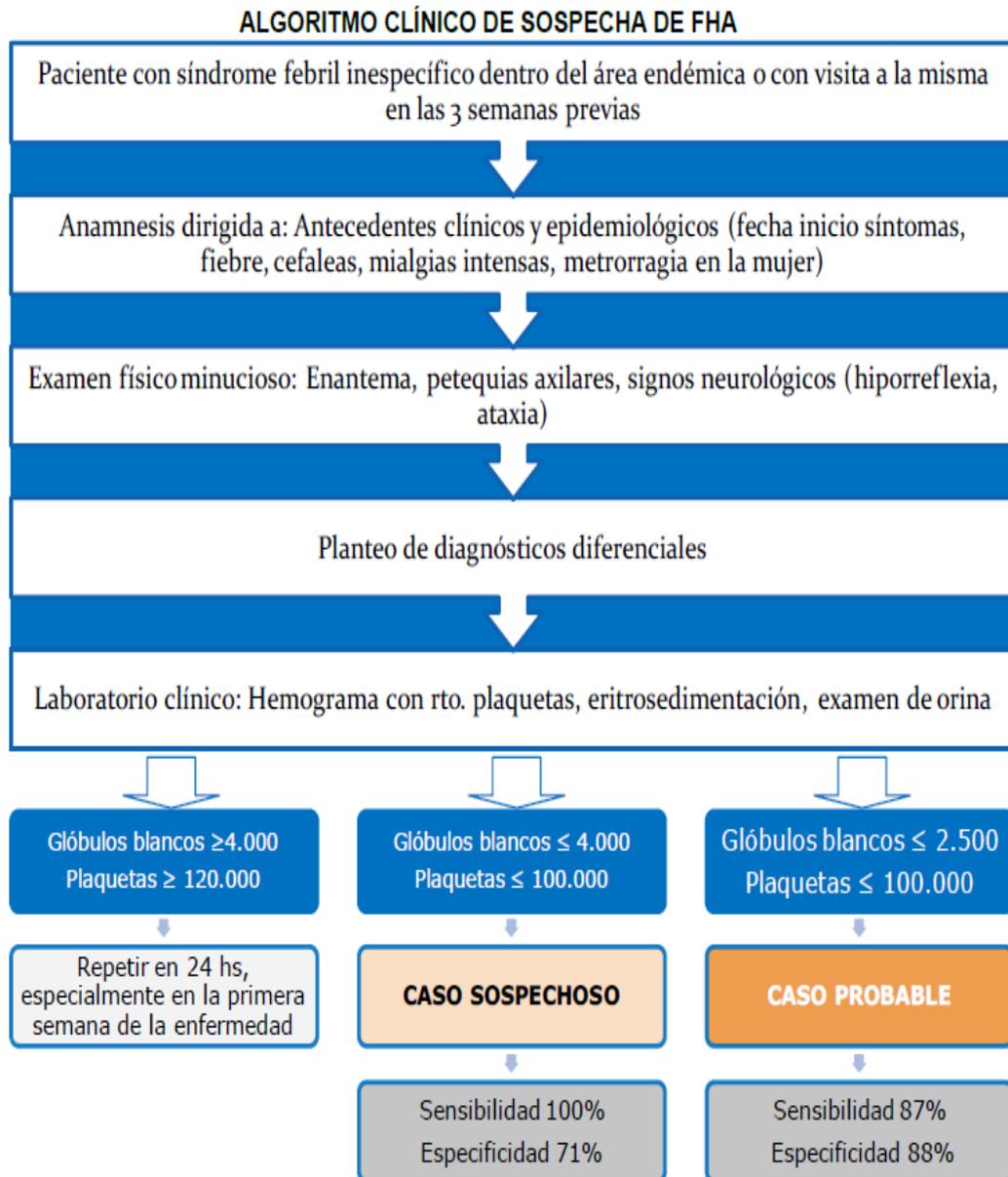
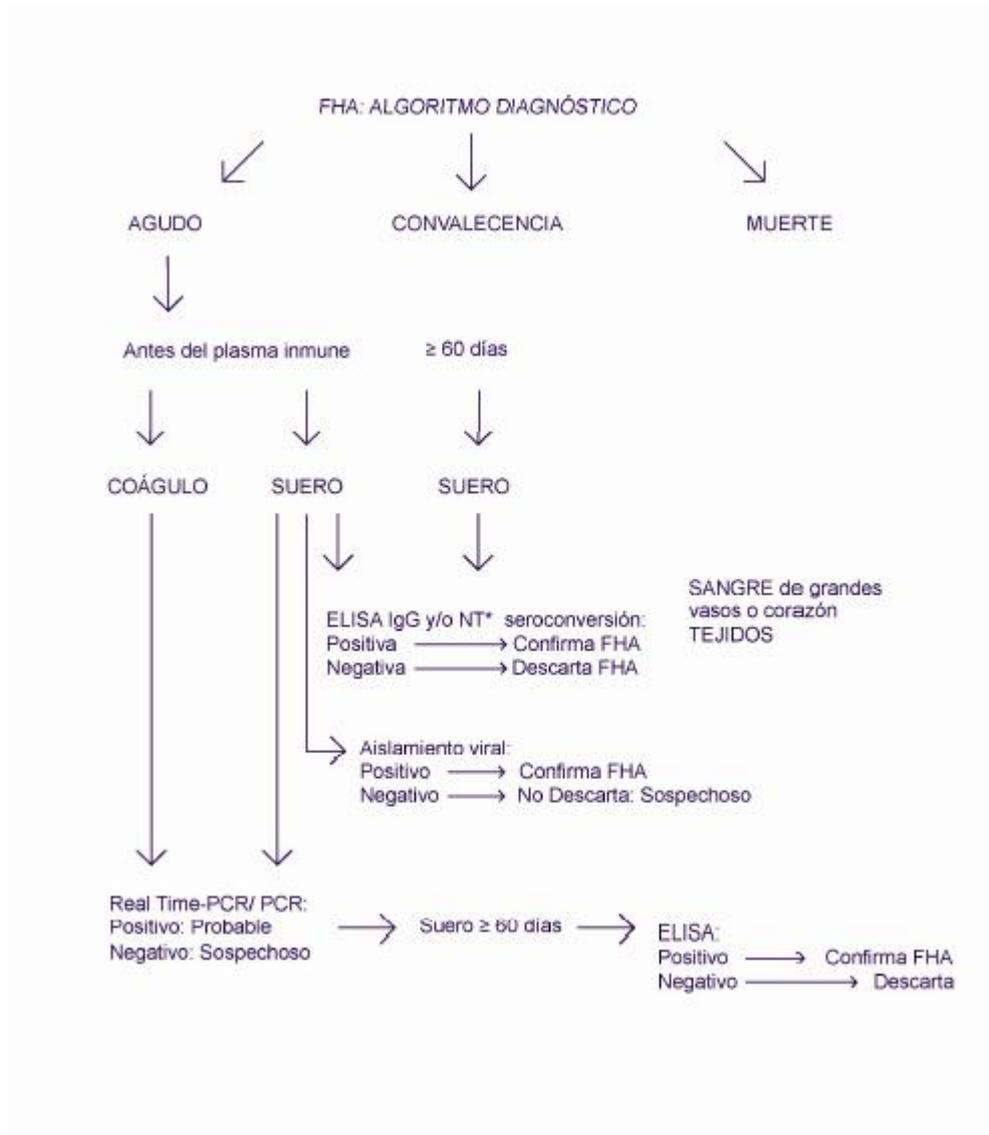


Figura 10. Algoritmo clínico de sospecha de FHA. ANLIS (s.f)

Recuperado de

http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/fha_tutorial_para_la_notificacion_a_traves_del_sivila_2012.pdf

Anexo 3: Algoritmo Diagnóstico de FHA



Fuente: Red Nacional de Servicios de Fiebre Hemorrágica Argentina
 Recuperado de <http://www.anlis.gov.ar/cnrl/wp-content/uploads/2014/10/RED-NACIONAL-DE-SERVICIOS-DE-FIEBRE-HEMORRAGICA-ARGENTINA.pdf>

Anexo 4: Instructivo para toma de muestras

INSTRUCTIVO PARA LA TOMA DE MUESTRAS

- **SUERO:**
Condiciones de conservación y envío: Enviar **no menos de 1 ml de suero para cada patología solicitada**, obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril. El suero se debe enviar en un tubo plástico, con tapa a rosca para evitar roturas o pérdida de material, con el consiguiente riesgo de accidentes. Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4° C. En caso de que el envío deba ser demorado, conservarlas a -20° C y enviarlas refrigeradas.
 - a) Período Agudo: Aislamiento viral, RT-PCR, serología.
 - b) Convalecencia: para determinación de seroconversión cuando la patología lo requiere.
- **COAGULO:** para PCR. Muestra de elección.
Condiciones de envío: Conservar el coágulo que se obtenga una vez separado el suero, y enviar en tubo plástico estéril con tapa a rosca, dentro de las 48 hs de obtención, refrigerado a 4° C. En caso de que el envío deba ser demorado por más de 48 horas, conservar la muestra a -20° C y remitirla posteriormente refrigerada.
- **TEJIDO CONGELADO:** Para Aislamiento viral y RT-PCR.
Condiciones de envío: la muestra se envía en hielo seco. En caso de no disponer de hielo seco, congelar inmediatamente en freezer entre -20 ° C y -70 ° C y sólo remitir la muestra una vez que se consiga del hielo seco.
- **TEJIDO FIJADO EN FORMOL BUFFER:** para histopatología e inmunohistoquímica
Condiciones de envío: a temperatura ambiente. No congelar.
- **LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO:**
Condiciones de envío: Enviar **no menos de 1 ml de liquido cefalorraquideo (LCR) para cada patología solicitada**. Acompañar el LCR con una muestra de suero obtenida en el mismo momento. En caso de que se informe un resultado positivo, enviar una segunda muestra de suero para completar estudios. Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4°C. En caso de que el envío deba ser demorado, conservarlas a -20° C y enviarlas posteriormente refrigeradas.

Condiciones para remitir las muestras:

- Las muestras deben ser rotuladas con los siguiente datos: **Apellido y Nombres, Tipo de muestra y Fecha de obtención**
- Acompañar las muestras con **ficha epidemiológica correspondiente**.
- Las muestras serán enviadas dentro de **envases de seguridad biológica**, consignando remitente para su devolución
- El destinatario para enviar es:

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" Monteagudo 2510 (2700) Pergamino Pcia. Buenos Aires.

Ante cualquier duda comunicarse a:
Tel. (02477) 433044 - 429712 al 14 / 423587 /425700 Fax:(02477)-433045
E-mail: inevhmaiztegui@anlis.gov.ar

Para consultas clínicas y Epidemiológicas: 02447-424494.E-mail: epidemiolinevh@anlis.gov.ar

Fuente: INEVH, (s.f)

Recuperado de

http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/fha_tutorial_para_la_notificacion_a_traves_del_sivila_2012.pdf

Anexo 5: Tabla 9: Resultados según lugar de residencia de pacientes.

Año 2007-2016

Resultados según lugar de residencia de pacientes. Año 2007-2016			
Localidad	Negativo	Positivo	SR
Acebal			1
Alcorta	1	4	
Álvarez		1	
Andino			1
Armstrong	3	5	
Arroyo Seco	2	5	1
Bigand		3	
Bombal	1		
Bustinza		1	
Camino a Soldini		1	
Camino a Soldini- Rosario	1		
Cañada de Gómez	4	4	3
Cañada Rica		1	
Capitán Bermúdez	2	2	
Carcarañá	2		
Casilda	2	13	2
Chabas		1	
Chabás	2		
Chañar Ladeado	1		
Chañear Ladeado	1		
Chovet	1		
Coronel Arnold		3	
Coronel Bogado		1	
Coronel Domínguez		1	
Cruz Alta		2	
El Trébol			1
Elortondo		1	
Figuera		3	
Firmat	2	3	1
Fray Luis Beltrán			1
Funes	4		
Gálvez			1
General Gelly		1	
General Lagos	1		
Godoy	1	4	1
Gral. Roca			1
Granadero Baigorria	3	1	
Hughes		2	

Resultados según lugar de residencia de pacientes. Año 2007-2016			
Localidad	Negativo	Positivo	SR
Ibarlucea			1
La Vanguardia		1	
Labordeboy	1	2	
Las Parejas	1	1	1
Las Rosas		1	
Los Cardos	1		
Los Molinos	2		1
Los Quirquinchos		1	
Luis Palacios	1		
Maciá	1		
María Susana			1
María Teresa	1		
Máximo Paz	1		
Molina		2	
Montes de Oca	1		
Murphy		1	1
Pavón Arriba		2	
Perez	6	21	4
Perez Millán			1
Pergamino	1		
Piamonte	2		
Piñero	1		
Pueblo Esther	1		1
Puerto San Martín		1	1
Pujato	2		
Roldán	1		
Roque S Peña	1		
Rosario	63	37	36
Rosario del Tala.	1		
Rueda			1
San Eduardo		1	
San Genaro	1		
San Gregorio	1		
San Lorenzo		1	
San Nicolás	1		
Santa Teresa	1	2	
Santiago del Estero			1
Soldini		5	2
Timbúes	1		
Totoras	3	1	
Venado Tuerto	1	1	2
Victoria	1		1

Resultados según lugar de residencia de pacientes. Año 2007-2016			
Localidad	Negativo	Positivo	SR
Villa Cañás			1
Villa Constitución	8	2	1
Villa Eloisa	1		
Villa Gobernador Gálvez	4	1	1
Wheelwright		2	
Zavalla	1	1	
Total general	148	150	72

Fuente: Base de datos Banco de plasma inmune
n=370

BIBLIOGRAFIA

- Briggiler, AM., Sinchi, A., Coronel, F., Sánchez, Z., Levis, S., Taylor, J., & Enría, D. (2015). *Los nuevos escenarios de transmisión de la fiebre hemorrágica Argentina desde la introducción de la vacuna a virus Junín vivo atenuado (Candi#1): una experiencia en trabajadores golondrinas*. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 32(1), 165-171. En: Informe para la XXIX Reunion Anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Pergamino, Buenos Aires, 11 de septiembre de 2015.
- Briggiler, AM., (2017). *Tratamiento de fiebre hemorrágica argentina con plasma de convalescientes [sic]*. En Reunión científica Asociación Argentina de Hemoterapia Inmunohematología y Terapia Celular (AAHITC), Buenos Aires, Argentina.
Recuperado de
[http://www.aahi.org.ar/eventos/reunion-cientifica-aahitc-tratamiento-de-fiebre-hemorrágica-argentina-con-plasma-de-convalescientes/\(sic\)](http://www.aahi.org.ar/eventos/reunion-cientifica-aahitc-tratamiento-de-fiebre-hemorrágica-argentina-con-plasma-de-convalescientes/(sic)).
- Center for Disease Control and Prevention, (2013). *Viral Hemorrhagic Fevers (VHFs). Arenaviruses*.
Recuperado de
<https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/arenaviridae.html>
- Dirección de Sangre y Hemoderivados, Ministerio de Salud de la Nación (2015). *Especialidad Hemoterapia. Normas Administrativas y Técnicas*. RM 797/13 – 139/14 – 1507/15. Pp. 52-53.
- Enfermedades de denuncia obligatoria. Ley 15.465. 1960. Buenos Aires.
Recuperado de
<http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=18452>
- Enria, D., Briggiler, A., Fernández, N., Levis, S., & Maiztegui, J. (1984). *Importance of dose of neutralising antibodies in Treatment of Argentine Haemorrhagic fever with immune plasma*. The Lancet 1984, (8397): 255-256.

- Enria, D., de Damilano, A., Briggiler, A., Ambrosio, A., Fernández, N., Feuillade, M., Maiztegui, J. (1985). *Síndrome Neurológico tardío en enfermos de fiebre hemorrágica Argentina tratados con plasma inmune*. Medicina (Buenos Aires) 45: 615-620.
Recuperado de https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=B9sxWoTgTdwC&oi=fnd&pg=PA615&dq=sindrome+neurologico+tardio+fiebre+hemorragica&ots=5c7BPS6tBa&sig=hLg2E5ydnKsaOZ_e4oZsOVQdBA8#v=onepage&q=sindrome%20neurologico%20tardio%20fiebre%20hemorragica&f=false
- Enria, D., Briggiler, A., Sánchez, Z. (2008). *Treatment of hemorrhagic fever*. Antiviral Research 78(2008) 132-139. Elsevier.
- Enria, D., Ambrosio, A., Briggiler, A., Feuillade, M., Crivelli, E., y Grupo de estudio de la vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina. (2010). *Vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina Candid #1 producida en la Argentina. Inmunogenicidad y Seguridad*. En Medicina (Buenos Aires) 2010; 70: 215-222.
Recuperado de https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol70-10/3/v70_n3_p215_222.pdf
- Esandi, ME., Ortiz, Z., Verdejo, G. (2001). *Curso de Epidemiología Básica y Vigilancia de la Salud*. Organización Panamericana de la Salud, VIGIA. (buenos Aires, 2000). Módulo 3. Pp.71-72.
- Gárgano, C. y Piaz, A. (2017). *Fiebre Hemorrágica Argentina. Conflictos y desafíos para la ciencia en el ámbito rural*. Asclepio, 69 (1): p.178.
Recuperado de <http://dx.doi.org/10.3989/asclepio.2017.10>
- Grant, A., Seregin, A., Huang, C., Kolokoltsova, O., Brasier, A., Peters, C., & Paessler, S. (2012). *Junín virus pathogenesis and virus replication*. Viruses, 4(10), 2317–2339. Doi: 10.3390/v4102317
Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497054/>

- Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas INEVH, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud ANLIS, Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Epidemiología, Sistema Nacional de Vigilancia Laboratorial SIVILA-SNVS, (s.f) *Procedimiento para la Vigilancia Epidemiológica a través del Sistema Nacional de Vigilancia Laboratorial SIVILA-SNVS. Guía para la Notificación, Interpretación de resultados, Tipos de Muestra y condiciones de envío al Laboratorio Nacional de Referencia.* Pp.2-6
- Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio Maiztegui”, ANLIS, Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. (1997). *Fiebre Hemorrágica Argentina. Actualización sobre diagnóstico, tratamiento y prevención* [Folleto] (2ª ed.). Pergamino: Programa Nacional de Lucha contra la Fiebre Hemorrágica Argentina.
- Instituto Nacional de Enfermedades Humanas “Dr. Julio Maiztegui”, Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”. (2003). *Vacunación selectiva bajo protocolo de la población expuesta a mayor riesgo de adquirir Fiebre Hemorrágica Argentina con la vacuna a virus Junín vivo atenuado Candid #1. Procedimientos operativos.* 4º Edición.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. República Argentina. (s.f)
Recuperado de: <https://www.indec.gob.ar/>
- Lampuri, J., Vidal, M., Coto, C. (1982). *Respuesta del Calomys musculinus a la infección experimental con virus Junín.* En: Revista Medicina, 42, 61-66.
Recuperado de
https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=dxigLHPVm6IC&oi=fnd&pg=PA61&dq=calomys+musculinus&ots=xuPczxZ4IG&sig=k4UASxStBo1sf775LxXI9HIQ_TU#v=onepage&q=calomys%20musculinus&f=false

- Lozano, ME., Enria, D., Maiztegui, JI., Grau, O., Romanowski, V. (1995). *Rapid diagnosis of Argentine hemorrhagic fever by reverse transcriptase PCR-based assay*. Journal of Clinical Microbiology 33(5): 1327-1332.
Recuperado de
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC228155/>
- Maiztegui, J.; Fernández, N. y de Damilano, A., (1979). *Efficacy of immune plasma in haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome*. The Lancet. 1979. 1216-1217.
- Mastrangelo, A., Tagliabue, P., Berro, L., De Carolis, D., Sinchi, A., Digilio, C. Enria, D. *Estudio cualicuantitativo de las variables sociales que definen escenarios de transmisión de la fiebre hemorrágica argentina en las provincias de Buenos Aires y Santa Fe, 2001-2010*. Salud Colectiva. 2014; 10(2):171-184.
- Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Programas de Salud, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (1998). *Programa Nacional de Lucha contra la Fiebre Hemorrágica Argentina*. Pp 5-6.
- Ministerio de Salud de la República Argentina. Dirección de Epidemiología, Programa de vigilancia de salud y control de enfermedades. (2000). *Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica SI.NA.VE 1999*. Revisión internacional 2000. Buenos Aires. Septiembre 2000. Pp 104-105.
- Ministerio de Salud, Secretaria de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas. (2007). *Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina*. (4^a ed.): Pergamino. Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas
Recuperado de
[file:///C:/Users/usuario/Downloads/NormasProgramaNacional2007%20\(12\).pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/NormasProgramaNacional2007%20(12).pdf)

- Ministerio de Salud, Argentina, (2007). Resolución 48/2007. Incorporación al Programa Nacional de Inmunizaciones la vacunación contra la Fiebre Hemorrágica Argentina.
Recuperado de
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/120000-124999/124641/norma.htm>
- Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas. (2011). *Vigilancia de la Fiebre Hemorrágica Argentina*. En Informe para la XXV Reunión Anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Pergamina, Buenos Aires, Julio 2011. P.11.
- Ministerio de Salud, Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, (2012), *Fiebre Hemorrágica Argentina: Resultados específicos de laboratorio*. En Informe para la XXVI Reunión Anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Rosario, Santa Fe, Septiembre de 2012, p.11.
- Ministerio de Salud, Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades Comunicables e Inmunoprevenibles, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas. (2018). *Manual de Procedimientos Operativos. Actualización Septiembre 2018. Vacunación contra Fiebre Hemorrágica Argentina con la vacuna a virus Junín vivo atenuado Candid #1*.
Recuperado de
<http://www.anlis.gov.ar/inevh/wp-content/uploads/2018/10/Manual-de-Prodedimientos-Operativos-Septiembre-2018.pdf>

- Moreno-Altamirano, A., López-Moreno, S. Corcho-Berdugo, A. *Principales Medidas en epidemiología. (2000). Salud pública de México: 42(4), p.342*
Recuperado de
https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/spm/v42n4/2882.pdf

- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Oficina Nacional para las Americas, (s.f). *Indicadores de Salud. Aspectos Conceptuales y Operativos. Seccion 2, p 25.*
Recuperado de
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=health-analysis-metrics-evidence-9907&alias=45250-indicadores-salud-aspectos-conceptuales-operativos-250&Itemid=270&lang=es

- Organización Panamericana de la Salud. *Zoonosis y Enfermedades Transmisibles al hombre y a los animales: clamidiosis, rickettsiosis y virosis. 3ª Ed. Washington, D.C.: OPS, 2003, 2 vol. (Publicación Científica y Técnica N° 580)*
Recuperado de
<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/710/9275319928.pdf>

- Polop, J., Priotto, J., Steinmann, A., Provencal, C., Castillo, E., Calderón, G.,..... Coto, H. (2003). *Manual de control de roedores en municipios. [Serie Enfermedades Transmisibles].* Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto. Grupo de Investigación en Ecología de Poblaciones. Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas. Fundación Mundo Sano.
Recuperado de
<http://www.anlis.gov.ar/inevh/wp-content/uploads/2016/05/Manual-de-control-de-roedores-en-municipios.pdf>

- Ruggiero, H., Astarloa, L., Cintora, A., Gonzalez Cambaceres, C., Maglio, F., Magnoni, H., Milani, H., Perez Izquierdo, F. (1977). *Tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Uso de plasma de convalecientes y drogas inmunosupresoras*. En Revista Medicina 37 (3), 210-215. Buenos Aires 1977.
Recuperado de
[https://books.google.com.ar/books?id=3i5FQt-bUlgC&pg=PA210&lpg=PA210&dq=Revista+medicina+37+\(3\),+210-215&source=bl&ots=bUUUgfuZ-0&sig=ACfU3U2zhn6E4hRTfXK9N5gjYUlvL-4lXg&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwiP1cWhp_7jAhWTLLkGHX5XBo8Q6AEwC3oECAkQAQ#v=onepage&q=Revista%20medicina%2037%20\(3\)%2C%20210-215&f=false](https://books.google.com.ar/books?id=3i5FQt-bUlgC&pg=PA210&lpg=PA210&dq=Revista+medicina+37+(3),+210-215&source=bl&ots=bUUUgfuZ-0&sig=ACfU3U2zhn6E4hRTfXK9N5gjYUlvL-4lXg&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwiP1cWhp_7jAhWTLLkGHX5XBo8Q6AEwC3oECAkQAQ#v=onepage&q=Revista%20medicina%2037%20(3)%2C%20210-215&f=false)
- Sabatini, M., González de Ríos, L., Díaz, G., Vega, V. (1977). *Infección natural y experimental de roedores con virus Junín*. En: Medicina 37 (Supl.3), 149-161. Buenos Aires.
- Saavedra, M., Riera, L., Bottale, A., Mariani, M., Maiza, A., Ambrosio AM. (2017). *Estabilidad de la vacuna Candid #1 para prevenir la Fiebre Hemorrágica Argentina*. En Medicina 77, 2017, N° 5 índice- Buenos Aires. Recuperado de
www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2017/volumen-77-ano-2017-no-5-indice/estabilidad-de-la-vacuna-candid1-para-prevenir-la-fiebre-hemorrágica-argentina/
- Sen, C., García, J. (2018). *Análisis del desempeño de la técnica de RT-PCR en tiempo real en el diagnóstico de la Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA). Años 2012-2018*. En Informe para la XXXII Reunión anual del Programa Nacional de Control de la Fiebre Hemorrágica argentina. Pergamino 2018.
- Senado y Camara de Diputados de la Nacion Argentina (2000). *Ley de protección de los datos personales*. Recuperado de:
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/norma.htm>

- Soto, Ella., Mattar, Salim. (2010). *Fiebres hemorrágicas por Arenavirus en Latinoamérica*. En: Revista Salud Uninorte 26(2). Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia, (2013).
Recuperado de
<http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/568/5813>
- Steinmann, A., Priotto, J., (Diciembre – Enero 2010 -2011). *El ratón maicero y su comportamiento*. Revista Ciencia hoy en línea, 20(120)
Recuperado de
<http://www.cienciahoy.org.ar/ch/ln/hoy120/raton.htm>
- Uboldi, M.A. (2014). *Enfermedades regionales. ¿Qué debemos hacer? Fiebre Hemorrágica Argentina*. Ponencia presentada en el 7º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. 1ª Jornadas de Enfermería en Infectología Pediátrica. Córdoba, Argentina.
Recuperado de
https://www.sap.org.ar/docs/congresos/2014/Infecto%20presentaciones/Uboldi_fiebre_hemorr%C3%A1gica.pdf

GLOSARIO

Acúfenos: sensación auditiva que consiste en percibir sonidos que no proceden de fuentes externas.

Adenopatías: cualquier enfermedad de un ganglio linfático.

Albuminuria: fenómeno que se presenta en algunas enfermedades y consiste en la existencia de albúmina en orina.

Astenia: síntoma que se caracteriza por una sensación generalizada de cansancio, fatiga, debilidad física y mental.

Ataxia: trastornos de la coordinación de los movimientos voluntarios, sin alteración de la fuerza muscular.

Bradycardia: disminución del número de contracciones cardíacas inferior a 60 por minuto. Pulso anormalmente lento.

Diplopía: trastorno de la visión caracterizada por la percepción de dos imágenes para un solo objeto.

Edema periorbital: acumulación anormal de líquido en los tejidos de la superficie interna del párpado que causa una hinchazón que impide o dificulta la apertura completa del ojo.

Enantema: manchas rojas de diferente grado de extensión que se observan en las mucosas en diferentes enfermedades.

Epigástrico: región del abdomen que se extiende desde la punta del esternón hasta cerca del ombligo.

Epistaxis: hemorragia nasal.

Esplenomegalia: aumento del tamaño del bazo.

Excretas: conjunto de desechos de la nutrición expulsados fuera del organismo como son las heces, orina, sudor o bilis.

Fotofobia: intolerancia a la luz.

Gingivorragia: hemorragia de las encías

Hematemesis: vómito de sangre que procede del tubo digestivo alto.

Hematuria: presencia de sangre en la orina.

Hemoptisis: expectoración de sangre que procede de las vías respiratorias.

Hepatomegalia: aumento del tamaño del hígado.

Hiperbilirrubinemia: aumento del nivel de bilirrubina en sangre.

Hiporreflexia osteotendinosa: disminución de los reflejos

Ictericia: coloración amarillenta de la piel, mucosas, esclerótica y líquidos corporales debido a un exceso de bilirrubina en el organismo.

Incidencia: medida estadística utilizada para estimar la proporción de nuevos individuos que padecen una determinada enfermedad, referidos por cada 1000 habitantes y considerando un espacio de tiempo fijo, en general un año.

Inyección conjuntival: coloración rojo fuerte en la conjuntiva.

Leucocitosis: aumento de la cantidad de leucocitos en sangre.

Leucopenia: situación clínica que se produce cuando el número de leucocitos en la sangre periférica se reduce a menos de 5000 por mm³.

Melena: heces negruzcas y pastosas, debido a la presencia de sangre en ellas. Signo sugestivo de hemorragia digestiva superior.

Metrorragia: hemorragia uterina irregular o continua en la que se pierde el ciclo menstrual característico.

Nistagmus: movimientos rítmicos e involuntarios de los ojos, que producen su oscilación en distintos sentidos.

Petequias: cada una de las pequeñas manchas puntiformes, de color rojo violáceo que aparecen en la superficie cutánea por extravasación sanguínea

Plaquetopenia: disminución del número de plaquetas en la sangre circulante.

Pleomórfico: aparición de dos o más formas estructurales de un organismo durante su ciclo de vida.

Prevalencia: es el número de casos o eventos en una población de una determinada enfermedad, en un momento dado en el tiempo. Intenta mostrar la frecuencia con la que un evento de salud o enfermedad existe en el momento, independientemente de cuándo se haya originado. Suele expresarse en forma de proporción o porcentaje.

Prodrómico: que indica el inicio de un proceso patológico o enfermedad.

Reservorio: población de seres vivos que albergan microorganismos capaces de producir o diseminar una enfermedad.

Shock hipovolémico: afección de emergencia en la cual la pérdida grave de sangre o líquido hace que el corazón sea incapaz de bombear suficiente sangre al cuerpo.

Transmisión horizontal: transmisión de un agente patógeno entre miembros de una misma especie que no tienen una relación madre-hijo.

Transmisión vertical: transmisión de una infección o enfermedad de madre a hijo.

Vector: huésped intermediario que transmite una infección después de la evolución en su organismo del patógeno que la produce. Ser vivo que puede transmitir o propagar una enfermedad.

Viremia: presencia de virus en la sangre.

Viruria: presencia de virus en la orina.

Zoonosis: enfermedad que afecta a los animales y puede transmitirse a los humanos.