



¿Debería usarse Ribavirina frente al tratamiento de soporte para pacientes con infección confirmada por Hantavirus Andes Sur en fase de incubación o prodrómica?

Autores

Fernando Tortosa
Federico Spinelli
Ariel Izcovich

Índice

RESUMEN EJECUTIVO

Justificación Objetivos Metodología Recomendaciones

INTRODUCCIÓN

Presentación

Alcance y usuarios

Marco teórico y justificación

Objetivos y población diana

Como usar esta guía

Metodología

Composición del grupo desarrollador

Declaración de conflictos de intereses

Decisión sobre desarrollo de novo o adaptación

Formulación de preguntas clínicas

Búsqueda y resumen de la evidencia III.

Recomendaciones

Pregunta

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Bibliografía

Anexos

RESUMEN EJECUTIVO

Justificación

- **Brote de Hantavirus por Virus Andes que afecta desde el mes de Noviembre de 2018 a la comarca Andina (con epicentro en la localidad de Epuén, Chubut) con 28 pacientes infectados en el mes 2 de brote y 35% de mortalidad global (elevada mortalidad global)**
- **Evidencia de contagio interhumano relacionado con el brote**
- **Existencia de contactos sospechosos posteriormente confirmados para infección por Hantavirus (ADN viral por PCR) en fase asintomática (contactos de riesgo) o prodrómica**
- **Disponibilidad de Ribavirina oral, con eficacia probada en animales y eventos adversos (seguridad) leves, detectables, monitoreables y reversibles**
- **Falta de alternativas terapéuticas en esta etapa para evitar la progresión a Síndrome pulmonar por Hantavirus con la consecuente mortalidad asociada con dicho evento**

Tecnología: La Ribavirina es un antiviral -Análogo de la guanina con actividad antiviral contra una amplia variedad de virus DNA y RNA entre los que se encuentran los bunyavirus familia a la que pertenece el Hanta virus.

Objetivos:

Analizar si es útil la Ribavirina oral para la prevención del síndrome pulmonar por hantavirus y disminución de la mortalidad en pacientes con infección confirmada por Hantavirus, tanto en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + o igM con síntomas) sin síndrome pulmonar por hantavirus, Definir la dosis adecuada para esta indicación.
Analizar si la Ribavirina es segura en este contexto.

Indicaciones: Se ha planteado en el contexto de un brote de Hantavirus por Virus Andes que afecta desde el mes de Noviembre de 2018 a la comarca Andina (con epicentro en la localidad de Epuén, Chubut) el tratamiento de pacientes confirmados para infección por Hantavirus (ADN viral por PCR) en fase asintomática (contactos de riesgo) o prodrómica el tratamiento con Ribavirina oral, dada la eficacia probada en animales, la seguridad de la Ribavirina (o la posibilidad de detectar tempranamente eventos adversos) y la falta de alternativas terapéuticas en esta etapa para evitar la progresión a Síndrome pulmonar por Hantavirus con la consecuente mortalidad asociada con dicho evento (al momento 35%).

Características de la tecnología: La Ribavirina es un antiviral -Análogo de la guanina con actividad antiviral contra una amplia variedad de virus DNA y RNA entre los que se encuentran los bunyavirus familia a la que pertenece el Hanta virus. Inhibe la síntesis de RNA e induce mutagénesis letal en virus RNA.

Preguntas:

¿Es útil la Ribavirina oral para la prevención del síndrome pulmonar por hantavirus y disminución de la mortalidad? En pacientes con infección confirmada por Hantavirus,

ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + o igM con síntomas) sin síndrome pulmonar por hantavirus,
¿Cuál es la dosis adecuada para esta indicación?
¿Es la Ribavirina segura en este contexto?

Metodología:

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó una búsqueda sistemática de bibliografía científica independientemente entre tres operadores, priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia que fueran independientes, sin restricciones de idiomas y sin filtros (detallada en el cuerpo). Se realizó búsqueda secundaria de la bibliografía, contacto con expertos en búsqueda de estudios no publicados y eventos no publicados, así como estudios en fase de desarrollo.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: En estudios realizados en humanos con HCPS, los resultados fueron contrarios a aquellos que utilizaron animales, donde la efectividad para prevenir el desarrollo del HCPS fue abrumadora. Por lo tanto, los efectos de esta droga en humanos con HCPS sigue sin estar claro por las siguientes razones: (1) el pequeño número de estudios existentes y la dificultad en reclutar participantes así como una incapacidad para valorar el efectos de la terapia antiviral debido a la gravedad de la enfermedad con la que los pacientes fueron incluidos en los estudios.

Recomendaciones: Se recomienda en forma condicional el uso de Ribavirina oral en el contexto del brote de Hantavirus que afecta la región Andina en individuos con infección confirmada por Hantavirus en fase asintomática o prodrómica (ELISA igM + o PCR+) por un período no mayor a los 7 días. Se recomienda el uso de consentimiento informado, descartar la presencia de embarazo y aconsejar la anticoncepción eficaz por un período no inferior a los 6 meses. Descartar anemia severa y monitorear luego del día 7 de tratamiento la presencia de anemia y alteraciones en el hepatograma.

Fuerza de las recomendaciones: Condicional con Nivel de Evidencia débil

INTRODUCCIÓN

Presentación

Tecnología: La Ribavirina es un antiviral -Análogo de la guanina con actividad antiviral contra una amplia variedad de virus DNA y RNA entre los que se encuentran los bunyavirus familia a la que pertenece el Hanta virus

Las infecciones por Hantavirus pertenecientes a la familia Hantaviridae ocurren principalmente a través de la inhalación de aerosoles provenientes de excretas de roedores infectados, siendo el *Olygoryzomys longicaudatus* el reservorio en nuestro medio. La transmisión entre humanos no es la forma de contagio más habitual pero está demostrada desde el año 1996 exclusivamente para la variante Andes Sur en Argentina y Chile. Estos virus causan dos síndromes diferentes, la fiebre hemorrágica con síndrome renal en Europa y Asia (llamados Hantavirus del viejo mundo) con una mortalidad aproximada del 15 % y el síndrome cardiopulmonar en América con una mortalidad que puede alcanzar el 50%. Esta enfermedad se presenta en nuestra región frecuentemente como casos esporádicos o en pequeños clusters pero ocasionalmente produce brotes en los que aparentemente predomina el contagio interhumano como el ocurrido en 1996 en Bolsón/Bariloche con 18 casos, y el actual con epicentro en Epuén (Comarca Andina, Provincia de Chubut) con 34 casos y 11 muertes a la fecha. A pesar de los avances en métodos diagnósticos, no hay a la fecha tratamiento específico para esta infección. Los antivirales, específicamente la Ribavirina, no han demostrado beneficio en las formas avanzadas 3, 4, 5 de la enfermedad como así tampoco efectos adversos relevantes. Fuera de las situaciones de brote, detectar y reclutar individuos susceptibles de beneficiarse con esta intervención (pacientes en período de incubación u oligosintomáticos) resulta difícil, con lo cual la oportunidad terapéutica en ese contexto se ve disminuida. A partir de estudios de contactos asintomáticos realizados en Chile con la misma variante de virus surge que la viremia detectable por PCR precede entre 5 y 15 días al inicio de los síntomas, esto permitiría un diagnóstico precoz y una oportunidad terapéutica, fundamentalmente en contactos o co-expuestos en situaciones epidémicas como la actual.

Alcance y usuarios

Desde una perspectiva poblacional, la Ribavirina podría ser eficaz y segura para prevenir en contactos sospechosos y casos (individuos con viremia detectable por PCR en período de incubación o por IgM ELISA o PCR en fase prodrómica) para prevenir las formas graves de la enfermedad y la mortalidad asociada con las mismas, de este modo ser útil en el contexto del brote, limitar los contactos sospechosos, contribuir a limitar los casos y contactos y disminuir la mortalidad asociada.

Dada la evidencia de contagio interhumano, más aún en contexto del actual brote de Hantavirus en la región Andina, la existencia de contactos sospechosos posteriormente confirmados para infección por Hantavirus (ADN viral por PCR) en fase asintomática (contactos de riesgo) o prodrómica y la disponibilidad de Ribavirina sistémica y teniendo en cuenta la falta de alternativas terapéuticas en esta etapa para evitar la progresión a formas graves, con la consecuente mortalidad asociada, la Ribavirina podría ser eficaz y segura para prevenir la progresión a formas graves de la enfermedad en individuos seleccionados.

Marco teórico y justificación

Indicaciones: Se ha planteado en el contexto de un brote de Hantavirus por Virus Andes que afecta desde el mes de Noviembre de 2018 a la comarca Andina (con epicentro en la localidad de Epuyén, Chubut) el tratamiento de pacientes confirmados para infección por Hantavirus (ADN viral por PCR) en fase asintomática (contactos de riesgo) o prodrómica el tratamiento con Ribavirina oral, dada la eficacia probada en animales, la seguridad de la Ribavirina (o la posibilidad de detectar tempranamente eventos adversos) y la falta de alternativas terapéuticas en esta etapa para evitar la progresión a Síndrome pulmonar por Hantavirus con la consecuente mortalidad asociada con dicho evento (al momento 35%).

Objetivos y población diana

Población diana: pacientes confirmados para infección por Hantavirus (ADN viral por PCR) en fase asintomática (contactos de riesgo) o prodrómica el tratamiento con Ribavirina oral,

Como usar esta guía

Cada pregunta clínica presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas que brindan indicaciones de manejo de la enfermedad por Hantavirus.

Cada recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE:

**Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones
(Centre for Evidence Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE
working group)²**

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Metodología

Se realizó una búsqueda con tres operadores independientes, en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Se realizó una búsqueda en bases de datos de metaanálisis y revisiones sistemáticas, ensayos clínicos finalizados o en desarrollo, series de casos, reportes de casos. Se realizó una búsqueda de bibliografía secundaria y posteriormente búsqueda de literatura gris contactando autores acerca de estudios no publicados y en vías de publicación.

Se realizó una búsqueda de proyectos de investigación actualmente en desarrollo en clinicaltrials.gov.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en cualquier idioma sin restricción de acceso, publicados hasta el 13 de Enero de 2019.

Se prioriza la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Composición del grupo desarrollador

Panel de expertos:

Pablo Vial. Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Chile

Patricia Angeleri. Directora Nacional de Epidemiología. Argentina

Mario Andres Calvo Arellano. Instituto Medico. Universidad Austral de Chile

Enzo Lavarra. Infectologo Hospital Esquel. Argentina

Carlos Barclay. Infectologo. Río Negro Argentina

Federico Spinelli. Infectologo. Rio Negro. Argentina

Silvina Arredondo. Infectologa Hospital Bariloche. Argentina

Lucia de Labra. Infectologa Hospital de Bariloche Argentina

Alfredo Muruaga. Secretario de Políticas Publicas. Rio Negro. Argentina

Teresa Estrella. Epidemiologia Hospital Esquel. Chubut. Argentina

Romina Hansen. Infectologa. Hospital de El Bolson. Río Negro. Argentina

Amelina Albornoz. Fundación Ciencia y Vida. Santiago de Chile

Colaboradores

Dana Prandi

Leonardo Gil

Dolores Mazzante

Vivian Mathis

Declaración de conflictos de intereses

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas. Ver Anexos
--

Decisión sobre desarrollo de novo o adaptación

Formulación de preguntas clínicas

1- ¿Es eficaz el tratamiento con Ribavirina comparada con la actual conducta expectante y sostén en pacientes con infección confirmada por hantavirus, ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + con síntomas) sin síndrome pulmonar por hantavirus, para la prevención del síndrome cardio-pulmonar por hantavirus y disminución de la mortalidad por esta causa?

2- ¿Es seguro el tratamiento con Ribavirina en pacientes con infección confirmada por Hantavirus, ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + con síntomas) sin síndrome cardio-pulmonar por hantavirus?

3- ¿Cuál es la dosis adecuada de Ribavirina en pacientes con infección confirmada por Hantavirus, ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + con síntomas) sin síndrome pulmonar por hantavirus?

Descripción de la Tecnología

La Ribavirina es un antiviral -Análogo de la guanina con actividad antiviral contra una amplia variedad de virus DNA y RNA entre los que se encuentran los Bunyavirus familia a la que pertenece el Hantavirus.

-Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de RNA e induce mutagénesis letal en virus RNA, para esto requiere fosforilación intracelular.-

- La IC 50 es de 1-6 µg/ml (Medina y cols 2007) para el virus Sin Nombre
- IC 50 5-12 µg/ml (Safronetz y cols 2011) para el virus Andes

Propiedades farmacocinéticas:

- Buena absorción por vía oral pero biodisponibilidad entre 45-65 % por efecto de primer paso hepático.
- La administración con alimentos aumenta absorción en un 70%.
- Durante administración por tiempo prolongado la exposición total y la vida media aumentan en forma sustancial.
- Niveles plasmáticos entre 1-4 µg/ml se logran en alrededor de 4 semanas con las dosis de 1000 a 1200 mg diarios por vía oral sin dosis de carga inicial utilizados para el tratamiento de la hepatitis C.
- La administración EV de 1000 mg o 500 mg lleva a concentraciones plasmáticas de 24 µg/ml y 17 µg/ml respectivamente. Esta presentación no está disponible en la Argentina.
- Cuando se llega al estado estacionario la concentración en LCR es del 70% de la plasmática.
- El riñón excreta entre el 30% y el 60 % de la droga.
- La droga debe ser usada con precaución y ajustando la dosis cuando la tasa de filtrado glomerular es menor a 50 ml/min.
- Como el metabolismo hepático contribuye a su eliminación niveles iniciales más altos se observan en la insuficiencia hepática severa.

Usos en nuestro país:

- Tratamiento de hepatitis C en combinación con otras drogas por periodos de hasta 12 meses.
- Tratamiento de neumonía por virus Sincicial respiratorio o Parainfluenza en huéspedes inmunocomprometidos en forma inhalatoria u oral.

Dosis:

Hepatitis C 800 a 1200 mg diarios

Neumonía por Sincicial VO 20- 60 mg/kg día

Tratamiento virus Lassa

Tratamiento Hanta síndrome hemorrágico y renal

Protocolo Hanta cardiopulmonar Año(Mertz 2004)

EV 33mg dosis 1 16 mg /kg cada 6 hs x 4 días 8mg/kg cada 8 hs día 5-7

ANMAT: Disposición 8848 - 15. Antiviral de uso sistémico. Uso en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C Crónica.

AEM y PS: EU/1/10/634/001 EU/1/10/634/002 EU/1/10/634/003 EU/1/10/634/004

EMA: EMEA/H/C/001185

FDA: COPEGUS® (ribavirina) Tabletas, año 2002: Aprobación inicial en Estados Unidos, COPEGUS es un nucleósido análogo indicado para el tratamiento de hepatitis crónica, Hepatitis C (HVC) en combinación con PEGASYS en pacientes de 5 años de edad y mayores con enfermedad hepática compensada no tratado previamente con interferón alfa, y en adultos con HVC coinfectados con VIH.

Niños: Uso recomendado en mayores de 5 años

Mujeres: Se recomienda anticoncepción eficaz por al menos 6 meses

Embarazo: Contraindicada en el embarazo por su efecto teratogénico

Riesgos: Frecuentes (reportadas con uso EV): Anemia hemolítica reversible con la discontinuación del uso. Hiperbilirrubinemia reversible.

Precio: 200mg Caps. x 50 (30/11/2018) \$2399.17 (costo de 7 días de tratamiento pesos Argentinos)

Tecnologías alternativas: No existen tecnologías alternativas para esta indicación.

1- ¿Es eficaz el tratamiento con Ribavirina comparada con la actual conducta expectante y sostén en pacientes con infección confirmada por hantavirus, ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + con síntomas) sin síndrome pulmonar por hantavirus, para la prevención del síndrome cardio-pulmonar por hantavirus y disminución de la mortalidad por esta causa?

Estrategia de Búsqueda:

Protocolo de búsqueda bibliográfica (palabras clave, combinaciones, sitios consultados, tabla de resultados)

Se realizó una búsqueda con tres operadores independientes, en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Se realizó una búsqueda en bases de datos de metaanálisis y revisiones sistemáticas, ensayos clínicos finalizados o en desarrollo, series de casos, reportes de casos. Se realizó una búsqueda de bibliografía secundaria y posteriormente búsqueda de literatura gris contactando autores acerca de estudios no publicados y en vías de publicación.

Se realizó una búsqueda de proyectos de investigación actualmente en desarrollo en clinicaltrials.gov.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en cualquier idioma sin restricción de acceso, publicados hasta el 13 de Enero de 2019.

Se prioriza la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Pregunta PICO

P: Personas de todas las edades con infección por hantavirus o síndrome pulmonar por hantavirus

I: Ribavirina

C: Tratamiento habitual (tratamiento de sostén, conducta expectante),

O: Evolución a síndrome pulmonar por hantavirus, mortalidad

Resultados de la búsqueda

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELEN CIA CLINICA	(hantavirus)(riba*) tag:LMICBody	51	2
COCHRANE DATA BASE	Hantavirus hanta*	0	0
LILACS	hanta* ribavirin*	12	0
PUBMED	("Hantavirus"[Mesh] OR "Hantavirus Pulmonary Syndrome"[Mesh] OR "Hantavirus Infections"[Mesh])) AND "Extracorporeal	13	

	Membrane Oxygenation"[Mesh]		
Scielo	Hantavirus ribavirin*	3	3
Epistemonikos	(title:(hantavirus) OR abstract:(hantavirus)) AND (title:(ribavirin) OR abstract:(ribavirin)) OR abstract:(hantavirus) OR abstract:(hantavirus)) AND (title:(ribavirin) OR abstract:(ribavirin)))	1	1
Clinicaltrials.gov	hantavirus	3	2
Búsqueda secundaria-Literatura gris	Hanta* riba*	4	3

Ensayos clínicos en humanos incluidos

Estudio	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/ Grado (CEBM) o Fuerza (GRADE) de la recomendación
Malinin y col (23) 2017	Ensayo clínico tipo "open label", no randomizado en pacientes con sospecha de Fiebre hemorrágica con falla renal por virus Puumala/ Ribavirin n=30 sólo tto standard	Carga viral, función renal, muerte, eventos adversos como anemia	NO se observaron diferencias en parámetros de efectividad. Mayor anemia leve reversible e hiperbilirrubinemia en el grupo Ribavirina	Diseño, inclusión de pacientes con falla renal y enfermedad severa no relacionada con carga viral	No recomendado en fiebre hemorrágica con falla renal por virus Puumala
Rusnak y col (12) 2009	Retrospectivo/tto control histórico con 34-38/pacientes con fiebre hemorrágica por virus hantaan/open	Insuficiencia renal, muerte	0/34 diálisis y 1/34 muerte en grupo tratamiento	Diseño no adecuado, control histórico	NA

	label				
Mertz y col (3) 2004	Ensayo Clínico Randomizado/pacientes con infección por hantavirus, la mayor parte con síndrome cardiopulmonar por hantavirus/ n=36 Ribavirina 33 mg/kg ataque 16 mg/kg x 4 días 8 mg/kg cada 8 horas por 3 días n=23 (todos en fase cardiopulmonar)/ placebo n=13	Requerimiento ECMO/Muerte	7/23 ECMO en Ribavirina (30%) y 5/13 (38%) control. Muertes 2/23 Ribavirina 2/13 PLacebo	Pacientes con enfermedad cardiopulmonar por Hantavirus/escaso número de participantes	NO recomendado en Enfermedad cardiopulmonar por Hantavirus
Huggins y col (8) 1991	ECR/Paciente en fase prodrómica con sospecha clínica y ELISA igM positivo para virus Hantaan/misma dosis que Mertz/Riba n=104 placebo n=94	Muerte/Eventos adversos	Muerte 10/94 en grupo placebo y 3/104 grupo control (p sig) Anemia leve reversible 38/104 tto y 20/94 grupo control (p sig)	Estudio realizado con infecciones por virus Hantaan	Recomendación fuerte en Fase prodrómica de fiebre hemorrágica con síndrome renal por virus Hantaan
Chapman y col (10) 1999	Open label/30 pacientes con Síndrome cardiopulmonar por hantavirus, 105 sin sdme cardiopulmonar por hantavirus de los cuales 34 lo desarrollaron posteriormente. 5 no fueron confirmados por serología	Muerte/Anemia	Muerte 14/30 en los que presentaban HPS al ingreso. 71% de los tratados presentó anemia severa	Diseño inadecuado, no se encontró rama control, no refiere dosis, enrolamiento previo a estudios serológicos. no se conoce número de pacientes tratados o no. Sólo se trataban con	

				Ribavirina los que desarrolla- ban Síndrome Cardio- pulmonar por hantavirus o lo tenían al ingreso	
--	--	--	--	---	--

Problema

Las infecciones por Hantavirus pertenecientes a la familia Hantaviridae ocurren principalmente a través de la inhalación de aerosoles provenientes de excretas de roedores infectados, siendo el *Olygoryzomys longicaudatus* el reservorio en nuestro medio. La transmisión entre humanos no es la forma de contagio más habitual pero está demostrada desde el año 1996 exclusivamente para la variante andes sur . Estos virus causan dos síndromes diferentes, la fiebre hemorrágica con síndrome renal en Europa y Asia con una mortalidad aproximada del 15 % y el síndrome cardiopulmonar en América con una mortalidad que puede alcanzar el 50%. (1, 2) La comarca andina (Río Negro y Chubut), suelen tener en las épocas estivales, un número regular de casos de hantaviriosis reportados anualmente. En la provincia del Chubut, en el período de 30 años comprendido entre el año 1988 y el presente, se reportaron un total de 97 casos confirmados de hantaviriosis con un total de 33 fallecidos (letalidad del 34%). Esta enfermedad se presenta en nuestra región frecuentemente como casos esporádicos o en pequeños grupos pero ocasionalmente produce brotes en los que aparentemente predomina el contagio interhumano como el ocurrido en 1996 en Bolsón/Bariloche y el actual con epicentro en Epuyén con 34 casos y 11 muertes a la fecha.

El tratamiento con un antiviral de amplio espectro como la Ribavirina en estadio precoz de la infección por el virus Andes sur podría reducir la morbimortalidad de la enfermedad en el contexto de un aumento de su circulación en la comarca andina 2018-2019, en ausencia de otras estrategias terapéuticas específicas disponibles.

Resultados:

Resumen de los resultados :

Ribavirina comparado con tratamiento de soporte para pacientes con infección confirmada por Hantavirus Andes Sur en fase de incubación o prodrómica

Paciente o población : pacientes con infección confirmada por Hantavirus Andes Sur en fase de incubación o prodrómica

Configuración: Congreso Internacional de Hantavirus Andes Sur. Ministerio de salud de la provincia de Río Negro

Intervención : Ribavirina

Comparación: tratamiento de soporte

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con tratamiento de soporte	Riesgo con Ribavirina				
Mortalidad (humanos) evaluado con : Información indirecta (pacientes con compromiso o cardiopulmonar) seguimiento: 28 días	154 por 1000	200 por 1000 (32 a 1000)	RR 1.30 (0.21 a 7.60)	23 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b}	Existe incertidumbre sobre el efecto de ribavirina en pacientes con infección por hantavirus en etapas asintomática o prodrómica
	400 por	520 por				

	1000	1000 (84 a 1000)				
Mortalidad (humanos) evaluado con : Información indirecta (pacientes con compromiso o cardiopulmonar) seguimiento: 1 años	Población estudio 105 por 1000	29 por 1000 (8 a 105)	RR 0.28 (0.08 a 1.00)	175 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ²	⊕⊕○ ○ BAJA ^{b,c}	Ribavirina podría reducir la mortalidad en forma significativa en pacientes con infección por hantavirus en etapa asintomática o prodrómica.
	400 por 1000	112 por 1000 (32 a 400)				
Mortalidad (Animales)	Riesgo observado en la región en brotes previos 1000 por 1000	410 por 1000 (190 a 880)	RR 0.41 (0.19 a 0.88)	(4 estudios observacionales) ³	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{d,e}	Existe incertidumbre sobre el efecto de ribavirina en pacientes con infección por hantavirus en etapas asintomática o prodrómica

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- a. Todos los pacientes incluidos se encontraban en fase cardiopulmonar. La eficacia del tratamiento con ribavirina probablemente sea significativamente inferior en etapas más avanzadas de la enfermedad
- b. IC 95% que incluye beneficios y perjuicios significativos, o ausencia de beneficios
- c. Los pacientes incluidos presentaban fiebre hemorrágica con síndrome renal. La eficacia del tratamiento con ribavirina podría ser distinto en pacientes con compromiso cardiopulmonar.
- d. Estudios no aleatorizados
- e. Estudios realizados en animales inoculados
- f. Estudio abierto
- g. Inadecuada cantidad de eventos
- h. Pacientes tratados por ribavirina por infección viral con compromiso pulmonar. El riesgo de efectos adversos podría diferir en pacientes con infección por hantavirus.

Referencias

1. Mertz, Gregory J., Miedzinski, Lil, Goade, Diane, Pavia, Andrew T., Hjelle, Brian, Hansbarger, Christine O., Levy, Howard, Koster, Frederick T., Baum, Kenneth, Lindemulder, Adeline, Wang, Wenquan, Riser, Laura, Fernandez, Humberto, Whitley, Richard J., Group, Collaborative, Antiviral, Study. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*; Nov 01, 2004.

2. Huggins, J. W., Hsiang, C. M., Cosgriff, T. M., Guang, M. Y., Smith, J. I., Wu, Z. O., LeDuc, J. W., Zheng, Z. M., Meegan, J. M., Wang, Q. N.. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*; Dec 1991.
3. Moreli, Marcos L., Marques-Silva, Ariany C., Pimentel, Vagner A., da Costa, Vivaldo G.. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. *VirusDisease*; 9/2014.
4. Malinin, Oleg V., Platonov, Alexander E.. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infectious Diseases*; 2017-07-03.
5. Gross, Alan E., Bryson, Michelle L.. Oral Ribavirin for the Treatment of Noninfluenza Respiratory Viral Infections: A Systematic Review. *Annals of Pharmacotherapy*; 10/2015.

La Ribavirina redujo la carga viral e inhibió de forma dependiente de la dosis la acumulación de ARN mensajero de RANTES en las células endoteliales humanas infectadas con el virus Andes (ANDV), pero no logró suprimir la activación de RANTES inducida por TNF- α y la interleucina-6 en cultivos inoculados con ANDV. Este informe también muestra, por primera vez, que la sobreestimulación perjudicial por TNF- α está mediada por el factor nuclear- κ B, y describe el efecto de la Ribavirina sobre la producción de citoquinas después de la infección por ANDV.

Aunque es altamente eficaz en la prevención de la replicación de ANDV y la supresión de la activación de mediadores inflamatorios selectos, la eficacia terapéutica de la Ribavirina es limitada debido a su incapacidad para inhibir completamente la explosión de citoquinas desencadenada por una infección por hantavirus(4).

A excepción de la Ribavirina, no se han identificado otros medicamentos antivirales para tratar las enfermedades por Hantavirus. Está bien establecido que la Ribavirina inhibe la producción del virus Hantaan (HTNV). Sin embargo, su mecanismo de acción es desconocido. Para caracterizar el efecto inhibitorio de la Ribavirina sobre el HTNV, se midieron los niveles de ARN virales, proteínas y partículas infecciosas durante 3 días después del tratamiento de las células Vero E6 infectadas con HTNV. Las células infectadas con HTNV tratadas con Ribavirina mostraron una ligera reducción en los niveles de ARNc, ARN viral y poblaciones de ARNm en el primer día posterior a la infección. La cantidad de ARNc y ARN viral aumentó a la observada para las células infectadas con HTNV no tratadas en el día 2, mientras que los niveles de ARNm se redujeron en mayor medida en los días 2 y 3. A pesar del hallazgo de ARNm del segmento S, aunque son bajos, tres de los virus, las proteínas (nucleocápside (N), proteínas y glicoproteínas G1 y G2) no pudieron detectarse mediante inmunohistoquímica en células tratadas con Ribavirina. Para probar la hipótesis de que estos efectos fueron causados por la incorporación de ribavirina en el ARN naciente y se produjo una "catástrofe de error" resultante, se clonó y secuenció el el ARNc / ARNm del segmento S de las células tratadas o no tratadas con Ribavirina desde el día 3, observándose una alta frecuencia de mutación (9.5 / 1.000 nucleótidos) en ARN viral sintetizado en presencia de Ribavirina. Por lo tanto, las transcripciones producidas en presencia del fármaco no eran funcionales. Estos resultados sugieren que el mecanismo de acción de la Ribavirina radica en desafiar la fidelidad de la polimerasa del hantavirus, que causa una catástrofe de error (6).

Efectividad de Ribavirina en Hantavirus

Effectiveness of ribavirin in hantavirus

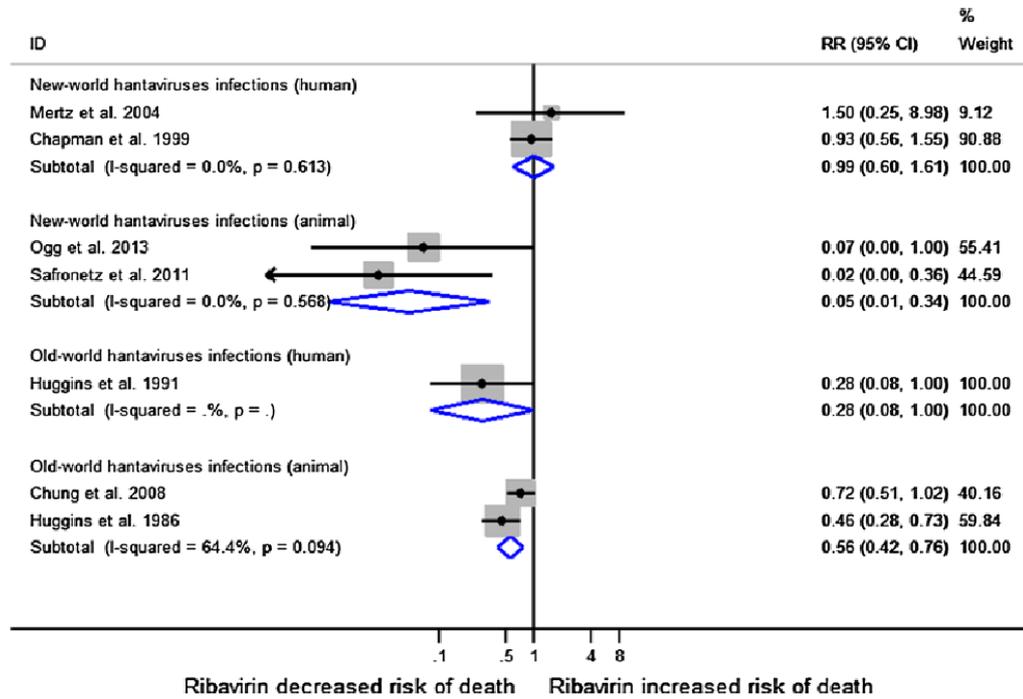


Figura 1

2¿Es seguro el tratamiento con Ribavirina en pacientes con infección confirmada por Hantavirus, ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + con síntomas) sin síndrome cardio-pulmonar por hantavirus?

Ribavirina comparado con tratamiento de soporte para pacientes con infección confirmada por Hantavirus Andes Sur en fase de incubación o prodrómica

Paciente o población : pacientes con infección confirmada por Hantavirus Andes Sur en fase de incubación o prodrómica

Configuración: Congreso Internacional de Hantavirus Andes Sur. Ministerio de salud de la provincia de Río Negro

Intervención : Ribavirina

Comparación: tratamiento de soporte

Efectos adversos severos	No se observaron efectos adversos grado 4 o 5 en ninguna de las 2 ramas.			73 (1 ECA (experimento controlado o aleatorizado)) ⁴	⊕⊕○○ BAJA ^{f,g}	Rivabirina podría no asociarse a un aumento significativo en el riesgo de efectos adversos severos
seguimiento: 26 semanas						
Anemia	361 por 1000	939 por 1000 (614 a 1000)	RR 2.6 (1.7 a 4.1)	73 (1 ECA (experimento controlado o aleatorizado)) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERADO ^f	Ribavirina probablemente aumenta el riesgo de anemia
seguimiento: 26 semanas						

Efectos
adversos
severos

La incidencia de efectos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento fue de 4%. El efecto adverso más frecuentemente reportado fue anemia hemolítica con una incidencia de 14% (la mayoría de los casos no fueron severos). Otros efectos adversos menos frecuentes fueron nefrotoxicidad, pancreatitis, rash y hepatotoxicidad.

516

⊕○○○

(15
estudios
observac
ionales)
5

MUY
BAJA^h

Existe
incertidumbre en
relación al riesgo
de efectos
adversos severos
asociados a
ribavirina

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Todos los pacientes incluidos se encontraban en fase cardiopulmonar. La eficacia

del tratamiento con ribavirina probablemente sea significativamente inferior en etapas más avanzadas de la enfermedad

- b. IC 95% que incluye beneficios y perjuicios significativos, o ausencia de beneficios
- c. Los pacientes incluidos presentaban fiebre hemorrágica con síndrome renal. La eficacia del tratamiento con ribavirina podría ser distinto en pacientes con compromiso cardiopulmonar
- d. Estudios no aleatorizados
- e. Estudios realizados en animales inoculados
- f. Estudio abierto
- g. Inadecuada cantidad de eventos
- h. Pacientes tratados por ribavirina por infección viral con compromiso pulmonar. El riesgo de efectos adversos podría diferir en pacientes con infección por hantavirus.

Referencias

1. Mertz, Gregory J., Miedzinski, Lil, Goade, Diane, Pavia, Andrew T., Hjelle, Brian, Hansbarger, Christine O., Levy, Howard, Koster, Frederick T., Baum, Kenneth, Lindemulder, Adeline, Wang, Wenquan, Riser, Laura, Fernandez, Humberto, Whitley, Richard J., Group, Collaborative, Antiviral, Study. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*; Nov 01, 2004.
2. Huggins, J. W., Hsiang, C. M., Cosgriff, T. M., Guang, M. Y., Smith, J. I., Wu, Z. O., LeDuc, J. W., Zheng, Z. M., Meegan, J. M., Wang, Q. N.. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*; Dec 1991.
3. Moreli, Marcos L., Marques-Silva, Ariany C., Pimentel, Vagner A., da Costa, Vivaldo G.. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. *VirusDisease*; 9/2014.
4. Malinin, Oleg V., Platonov, Alexander E.. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infectious Diseases*; 2017-07-03.
5. Gross, Alan E., Bryson, Michelle L.. Oral Ribavirin for the Treatment of Noninfluenza Respiratory Viral Infections: A Systematic Review. *Annals of Pharmacotherapy*; 10/2015.

Los estudios en animales o seres humanos, o los informes de investigación o posteriores a la comercialización, han demostrado evidencia positiva de anomalías o riesgos fatales que claramente superan cualquier posible beneficio para la paciente cursando un embarazo.

Se han producido erupciones, eritema de los párpados y conjuntivitis en pacientes que reciben terapia de inhalación de Ribavirina. Estos efectos generalmente se resuelven dentro de las horas posteriores a la interrupción del tratamiento con Ribavirina.

Además, se han observado trastornos de la audición (p. Ej., Pérdida de la audición, tinnitus), vértigo, hipertrigliceridemia y pancreatitis mortal y no fatal en pacientes que reciben Ribavirina junto con interferón alfa-2.

Los estudios en humanos han demostrado que la Ribavirina y / o sus metabolitos se acumulan en los eritrocitos y persisten durante períodos prolongados (por ejemplo, semanas o más) después de la administración del fármaco, posiblemente debido a la actividad mínima de fosfatasa en estas células. ... Parece que la Ribavirina produce una anemia reversible, dependiente del tiempo y la dosis, especialmente durante el uso oral o parenteral del medicamento en dosis de 1,2 g o más diarias (aproximadamente 15-17 mg / kg por día) durante más de 10 días. La anemia inducida por Ribavirina parece ser el resultado de la hemólisis de los eritrocitos y la inhibición de las etapas tardías de la maduración de los eritrocitos en la médula ósea. El fármaco no parece afectar las células madre de los eritrocitos. La Ribavirina tampoco parece afectar la maduración de los precursores de leucocitos o los leucocitos y puede aumentar la producción de megacariocitos y trombocitos.

Se han notificado casos de anemia reversible, reticulocitosis y anemia hemolítica en la vigilancia posterior a la comercialización de los pacientes que reciben el medicamento mediante inhalación. Además, la anemia ocurre con frecuencia durante el uso oral o parenteral de ribavirina. La anemia (es decir, la hemoglobina inferior a 10 g / dL) se ha notificado en aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben Ribavirina oral en combinación con interferón alfa-2b en estudios clínicos.

Los pacientes que reciben tratamiento con Ribavirina durante más de 1 a 2 semanas deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de anemia. El monitoreo de este efecto adverso generalmente no se considera necesario en pacientes que reciben la inhalación durante 7 días o menos. El riesgo de desarrollar anemia y la necesidad de una vigilancia estrecha aumentan en los pacientes que reciben terapia sistémica (por ejemplo, oral, IV) con ribavirina.

Balance de efectos

Estudios previos han tenido como objetivo entender la patología del HCPS, con el objetivo de buscar un adecuado modelo animal que se asemejara clínicamente a la patología causada por esta enfermedad en humanos. La efectividad de la Ribavirina en el tratamiento de las infecciones por hantavirus es un factor importante y los estudios en animales son importantes ya que puede contribuir a la comprensión de la patogenia y apuntar hacia una potencial terapéutica. En estudios recientes, el hámster sirio ha utilizado para este propósito, permitiendo estudiar la patogenia, el tratamiento y la búsqueda de una vacuna. Adicionalmente en el metaanálisis realizado por Morretti y col se valoró este modelo animal para verificar los efectos de la Ribavirina como tratamiento, considerando que en el grupo tratamiento la supervivencia fue del 100% en comparación con los casos no tratados, mostrando evidencia clara de los efectos beneficiosos del fármaco en este Modelo animal [18, 19].

En HPS, el factor más agravante en la patogenia de la enfermedad es la formación y progresión de edema pulmonar, que resulta en shock cardiogénico. Esta condición clínica suele ser fatal para el paciente. Estudios previos informan que el gran 'villano' de la patogenia del hantavirus en fase cardiopulmonar es el propio sistema inmunológico, que se asocia con hiperreactividad, resultando en la activación desordenada de células inmunes que atacan los tejidos de los individuos infectados, especialmente células endoteliales de pulmón y plaquetas, que poseen el receptor b3 de la integrina por la cual el hantavirus tiene tropismo. Hallazgos recientes han comenzado a dilucidar la patogenia de la HPS causada por Infección por hantavirus a nivel molecular y celular. Gupta et al. [2] encontraron que las células endoteliales infectadas por el virus se promueve la protección celular mediante el bloqueo de caspasa 3 y Granzima B, que son inducidas por la citotoxicidad celular mediada por linfocitos. Sin embargo, todavía hay varios mecanismos moleculares implicados en la patogenia de HPS, y estas moléculas y vías deben ser investigados con más detalle.

En estudios realizados en humanos con HPS, los resultados fueron contrarios a aquellos que utilizaron animales, es decir, no hubo diferencia significativa entre los tratados y los no tratados.

Por lo tanto, los efectos de esta droga en humanos con HPS sigue sin estar claro por las siguientes razones: (1) el pequeño número de estudios existentes, que involucró relativamente

pequeñas poblaciones con sólo 1/3 de población total infectada; (2) una incapacidad para valorar el efectos de la terapia antiviral debido a la gravedad de la enfermedad con la que los pacientes fueron incluidos en los estudios y (3) la dificultad en reclutar participantes.

En casos severos de HFRS, la mortalidad usualmente ocurre una semana después de la admisión en el hospital, mientras que en HPS, el resultado se observa en promedio al tercer día después de la

hospitalización. La droga requiere de mayor tiempo para poder tener un efecto terapéutico en individuos con la gravedad de los que fueron incluidos.

La etapa prodrómica (fiebre, mialgia, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, vómitos), es seguida por la progresión a la fase cardiopulmonar, lo que resulta en la rápida aparición de edema pulmonar y compromiso cardiovascular, en general progresando a shock cardiogénico y muerte (aproximadamente 9 días después de la aparición de los síntomas). Los estudios en nuestro análisis incluyeron gran parte de los pacientes en fase cardiopulmonar. Dada la rápida progresión de la enfermedad a la muerte en esta etapa, parece un tiempo relativamente corto tiempo para evaluar los beneficios de la Ribavirina.

No fue posible en la valoración de los estudios evaluados, extraer las variables temporales relacionadas con cuantos días luego del inicio de los síntomas o la exposición al virus se inició el tratamiento con Ribavirina. Esta información es

importante porque el período con la mayor probabilidad de altos títulos de virus en el organismo es corto y ocurre de tres a seis días después del inicio de síntomas. De este modo no podemos comparar los efectos de la droga administrada inmediatamente después del inicio de los síntomas versus su inicio tardío.

En resumen, el pequeño número de estudios disponibles evaluados en nuestro análisis limita nuestra capacidad de examinar el efecto de la terapia con Ribavirina en humanos con HPS.

Por otro lado, hubo una reducción significativa en la mortalidad en animales sobre todo en fase de viremia y hasta 12 días post exposición al virus, por lo que son necesarios ensayos clínicos que evalúen el efecto de la Ribavirina en pacientes virémicos en fase asintomática y prodrómica y cómo esto afecta la progresión de la enfermedad a enfermedad cardio pulmonar por hantavirus y la mortalidad.

El panel otorgó peso a los potenciales beneficios en contexto de una condición con elevada mortalidad, en la cual no existen alternativas terapéuticas válidas. Sin embargo, existió acuerdo en que estos beneficios potenciales no han sido comprobados y que se requiere promover la investigación en el tema.

Valores y preferencias

No identificamos información directa sobre valores y preferencias relacionadas al uso de ribavirina en pacientes con hantavirus.

Un estudio que evaluó las actitudes de pobladores de un área endémica en relación con la infección por Hantavirus y a la posibilidad del desarrollo de una vacuna informó:
(3)

- 93% aceptaría recibir una vacuna aprobada
- 50 aceptaría participar en un estudio para el desarrollo de dicha vacuna
- 29% permitiría que sus hijos participen de dicho estudio

A pesar de que probablemente la mayoría de los individuos elegirían recibir un tratamiento que potencialmente podría salvarle la vida, se asume que debido a la muy baja certeza en los efectos del tratamiento un grupo no menor de personas expuestas al virus podrían elegir no recibir la intervención.

Recursos requeridos

Teniendo en cuenta brotes previos (2), estudios de contactos cercanos (4) y considerando el protocolo propuesto (ver implementación), se realizaría el seguimiento de aproximadamente 5 contactos por caso (convivientes y co-expuestos), que en situación de brote equivaldría a entre 20 y 50 casos, entre 100 y 250 contactos y co expuestos con tres determinaciones por individuo. Precio PCR RT por estudio: Valor por estudio US\$ 4 a 6 = 152\$ a 228\$ Asumiendo 250 contactos --> 171.000\$ por brote
Precio Ribavirina Kairos: 200mg Caps. x 50 (30/11/2018) \$2399.17 (costo de 7 días de tratamiento expresado en pesos Argentinos)

Asumiendo 50 casos --> 119.918\$ por brote

Costos directos estimados por brote: 290.918\$

Precio 1 días de Internación en terapia intensiva de alta complejidad: entre 10,000 y 56,000\$ (nomenclador 40.01.05)

Asumiendo que el 50% de los casos requerirá internación con una media de 10 días --> 100,000 y 560,000\$.

Estimando una reducción del 50% en el riesgo de internación con tratamiento --> 50,000 y 280,000\$.

Ahorros directos estimados por brote: Entre 50,000 y 280,000.\$

Los costos y los ahorros resultantes posiblemente se encuentren balanceados. Sin embargo, la estimación es poco confiable ya que la certeza en los efectos de la intervención es muy baja, y en ausencia de estudios que hayan evaluado los costos, se sustenta en un modelo

Factibilidad

• Como parte de la estrategia para afrontar esta problemática se decidió trabajar en el fortalecimiento de centros regionales para diagnóstico, con el fin de avanzar en el diagnóstico temprano y mejorar las redes provinciales de derivación y con respecto al laboratorio de referencia Nacional.

Algunas medidas a implementar incluyen:

- Continuar descentralizando a las provincias la metodología diagnóstica: Elisa IgM-IgG – RT-PCR.
- Conformar centros regionales para diagnóstico
- Uso de PCR como herramienta para acompañar la estrategia de ARS.
- Discutir elevar los niveles de bioseguridad en el manejo y derivación de muestras

Actualmente la provincia de Río Negro cuenta con las condiciones adecuadas para implementar la realización de PCR-RT en los individuos susceptibles y el seguimiento de los mismos.

Se encuentra disponible la adquisición de la medicación adecuada para cubrir las necesidades terapéuticas de la población diana.

Resumen de Juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	Yes		Vari es	Don't know
EFFECTOS DESEADOS	Trivial	Small	Moderate	Large		Vari es	Don't know
EFFECTOS NO DESEADOS	Large	Moderate	Small	Trivial		Vari es	Don't know
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALRES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTOS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Vari es	Don't know
RECURSOS NECESARIOS	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Vari es	Don't know
EQUIDAD	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increase d	Vari es	Don't know
ACEPTABILIDAD	No	Probably no	Probably yes	Yes		Vari es	Don't know
FACTIBILIDAD	No	Probably no	Probably yes	Yes		Vari es	Don't know

Recomendación: Condicional a favor a de la opción

El panel de expertos sugiere indicar Ribavirina a casos confirmados con RT-PCR de Hantavirus en periodo de incubación (individuos asintomáticos). (Recomendación CONDICIONAL sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención)

El panel de expertos sugiere indicar Ribavirina en casos sospechosos con ELISA IgM positiva o confirmación por RT-PCR de Hantavirus en periodo prodrómico. (Recomendación CONDICIONAL sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención)

El panel priorizó la posibilidad de una reducción significativa en la mortalidad por sobre la incertidumbre en los efectos de la intervención (muy baja certeza en la evidencia), los efectos adversos del tratamiento y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.

3- ¿Cuál es la dosis adecuada de Ribavirina en pacientes con infección confirmada por Hantavirus, ya sea en fase asintomática (viremia por PCR) o en fase prodrómica (PCR + con síntomas) sin síndrome pulmonar por hantavirus?

Consideraciones

Esquema de tratamiento (Acuerdo de expertos basado en el tratamiento del virus Lassa, con una CIM similar al grupo de virus hanta, tratamiento de virus hanta del viejo mundo)

Hora cero: Dosis de ataque (única) de 2 gramos en personas que pesen menos de 60 kg de peso, calcular la dosis a un equivalente de 33 mg/kg/dosis.

Día 1 a 4: A las 6 horas de la dosis de ataque se continúa con: 1 gramo cada 6 horas hasta completar 4 días. En personas que pesen menos de 60 kg de peso calcular la dosis a 16 mg/kg/dosis.

Día 5 a 7: Los últimos 3 días se le debe suministrar 600 mg cada 8 horas. En personas que pesen menos de 60 kg de peso calcular la dosis de 10 mg/kg/dosis

Duración total del tratamiento, siempre que no sea discontinuado por eventos adversos, intolerancia o alteraciones de parámetros de laboratorio, será de 7 días.

Precauciones/Contraindicaciones

Pacientes con signos de fase cardiopulmonar por hantavirus, definida por:

Saturometría menor a 91% y/o

Pa O₂ menor a 60 mmHg y/o

TA menor a 90/60 mmHg o una TAM menor a 75 mmHg y/o

FC mayor a 100 x min, no atribuible a fiebre y/o

Mujeres embarazadas

Personas que no adhieran al uso de métodos anticonceptivos de barrera por un lapso de hasta 6 meses luego de la utilización de la droga.

Antecedentes personales de hipersensibilidad a la droga.

Antecedentes de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores.

Signos radiológicos de infiltrado pulmonar agudo

Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).

HB menor de 12 mg %.

Clearance de creatinina < a 50 ml/min o insuficiencia hepática

Mujeres que no adhieran a suspender la lactancia.

Se sugiere

Control de los casos a través de examen físico y análisis clínicos, serológicos y virológicos, de acuerdo al siguiente esquema:

Laboratorio clínico: Día 0, 2, 4, y al finalizar el tratamiento.

Monitoreo de carga viral:

Durante el Tratamiento:

- Día 0: 0 (basal antes de iniciar el tratamiento), 6 y 12 hs.
- Seguimiento diario por al menos 1 semana, más decisión según resultados logrados.

Finalizado el tratamiento:

- Seguimiento 2 veces x semana durante 30 días

Se realizará dosaje de anticuerpos IgG e IgM en todas las muestras tomadas para carga viral.

Se realizará dosaje de anticuerpos neutralizantes de frecuencia mensual durante 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Criterios de discontinuación:

Diagnóstico de caso de Hantavirus descartado.

Pacientes en los que se documente otro diagnóstico como causa única del síndrome febril.

Intolerancia grave sin respuesta al tratamiento sintomático instaurado.

Toxicidad grave.(los eventos adversos relacionados a la administración de ribavirina, así como su manejo, se detallan en el Anexo 4).

Evolución desfavorable del paciente, con requerimiento de inotrópicos, ventilación mecánica o falla multiorgánica.

Desarrollo de Insuficiencia renal (clearance de creatinina < 50 ml/min) o hepática.

El deseo y la decisión del paciente de discontinuar el tratamiento.

Se propone desde la mesa de expertos, estimular la investigación en el tema, por lo que se acuerda realizar un ensayo clínico no aleatorizado para el uso de Ribavirina en pacientes en período de incubación o en fase prodrómica, multicéntrico con centros de Argentina y Chile, mejorando el reclutamiento a través del monitoreo de contactos estrechos.

Referencias Bibliográficas

1. Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW, Simon LN. Design, synthesis and broad spectrum antiviral activity of 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J Med Chem.* 1972;15:1150–4
2. Gupta S, Braun M, Tischler ND, et al. Hantavirus-infections confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003272.
3. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 1. 39(9):1307-13. [Medline].
4. Khaiboullina SF1, Rizvanov AA, Lombardi VC, Morzunov SP, Reis HJ, Palotás A, St Jeor Andes-virus-induced cytokine storm is partially suppressed by ribavirin *S.Antivir Ther.* 2013;18(4):575-84. doi: 10.3851/IMP2524. Epub 2013 Jan 8.
5. Landstuhl, APO Ae, Germany Ribavirin for Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome in Germany. Landstuhl Regional Medical Center. Ongoing Clinica Trial. Clinicaltrials.gov
6. William E. Severson, Connie S. Schmaljohn, Ali Javadian, Colleen B. Jonsson Ribavirin Causes Error Catastrophe during Hantaan Virus Replication *Journal of Virology* Jan 2003, 77 (1) 481-488; DOI: 10.1128/JVI.77.1.481-488.2003
7. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. [Interruption of early viremia in patients with epidemic hemorrhagic fever]. 1989 Nov;69(11):621-4, 44.
8. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991; 164:1119–27.
9. Johnson KM. Ribavirin treatment of arenavirus, hantavirus, pneumovirus and paramyxovirus disease; topical and systemic therapy. In: Mills J, Corey L eds. *Antiviral chemotherapy: new directions for clinical application and research.* Vol 3. Englewood Cliffs, NJ: PTR Prentice Hall, 1993:229–49.
10. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. *Antivir Ther* 1999; 4:211–9.
11. Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997–1998 El Niño–southern oscillation. *J Infect Dis* 2000; 181:1569–73
12. Rusnak JM1, Byrne WR, Chung KN, Gibbs PH, Kim TT, Boudreau EF, Cosgriff T, Pittman P, Kim KY, Erlichman MS, Rezvani DF, Huggins JW. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res.* 2009 Jan;81(1):68-76. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.09.007. Epub 2008 Oct 31.
13. Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic, and virologics aspects. *Semin Respir Infect.* 1995;10:259–69
14. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52:117–23
15. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3669–79
16. Sargianou M, Watson DC, Chra P, Papa A, Starakis I, Gogos C, Panos G. Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment. *Crit Rev Microbiol.* 2012;38:317–29.

17. Watson DC, Sargianou M, Papa A, Chra P, Starakis I, Panos G. Epidemiology of hantavirus infections in humans: a comprehensive, global overview. *Crit Rev Microbiol.* 2014;40(3): 261–72. doi:10.3109/1040841X.2013.783555.
18. Ogg M, Jonsson CB, Camp JV, Hooper JW. Ribavirin protects Syrian hamsters against lethal hantavirus pulmonary syndrome after intranasal exposure to Andes virus. *Viruses.* 2013;5:2704–20.
19. Safronetz D, Haddock E, Feldmann F, Ebihara H, Feldmann H. In vitro and in vivo activity of ribavirin against andes virus. *infection.* PLoS One. 2011;6:e23560.
20. Chung DH, Kumarapperuma SC, Sun Y, et al. Synthesis of 1-beta-D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4] triazole and its in vitro and in vivo efficacy against hantavirus. *Antiviral Res.* 2008;79:19–27
21. Huggins JW, Kim GR, Brand OM, McKee KT Jr. Ribavirin therapy for hantaan virus infection in suckling mice. *J Infect Dis.* 1986;153:489–97.
22. Moreli M.L., Marques-Silva A.C., Pimentel V.A., da Costa V.G.. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. *VirusDisease.* 2014;25(3):385-389.
23. Malinin OV, Platonov AE Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus.. *Infect Dis (Lond).* 2017 Jul;49(7):514-520. doi: 10.1080/23744235.2017.1293841. Epub 2017 Mar 3.
24. Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(4):562-8.
25. G. Cantoni, M. Lazaro, A. Resa, O. Arellano, A. M. Amestoy, S. De Bunder, E. Herrero, A. Perez, E. Larrieu. Hantavirus pulmonary syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1997 Jul-Aug; 39(4): 191–196.
26. Martinez-Valdebenito, C., Calvo, M., Vial, C., Mansilla, R., Marco, C., Palma, R. E., Vial, P. A., Valdivieso, F., Mertz, G., ... Ferrés, M. (2014). Person-to-person household and nosocomial transmission of andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerging infectious diseases*, 20(10), 1629-36.
27. Cantoni, Gustavo, Lazaro, María, Resa, Amanda, Arellano, Odila, Amestoy, Ana María, De Bunder, Sabrina, Herrero, Eduardo, Perez, Alicia, Larrieu, Edmundo. HANTAVIRUS PULMONARY SYNDROME IN THE PROVINCE OF RIO NEGRO, ARGENTINA, 1993-1996. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*; 07/1997.
28. Riquelme, Raúl, Rioseco, María Luisa, Bastidas, Lorena, Trincado, Daniela, Riquelme, Mauricio, Loyola, Hugo, Valdivieso, Francisca. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerging Infectious Diseases*; Apr 2015.
29. Valdivieso, Francisca, Gonzalez, Claudia, Najera, Manuel, Olea, Andrea, Cuiza, Analia, Aguilera, Ximena, Mertz, Gregory. Knowledge, attitudes, and practices regarding hantavirus disease and acceptance of a vaccine trial in rural communities of southern Chile. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*; 04 03, 2017

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____(Nombre y Apellido)
declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

ANEXO 3

Pregunta 1: Descripción de los estudios incluidos.

Huggings y col en un ensayo clínico prospectivo, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, compararon ribavirina intravenosa (dosis de carga de 33 mg / kg, 16 mg / kg cada 6 h durante 4 días y 8 mg / kg cada 8 h durante 3 días) en 242 pacientes con fiebre hemorrágica confirmada serológicamente con síndrome renal (HFRS) en China. La mortalidad se redujo significativamente (reducción del riesgo de 7 veces) entre los pacientes tratados con Ribavirina, cuando las comparaciones se ajustaron para los estimadores de riesgo iniciales de la mortalidad ($p = 0,01$). La HFRS generalmente consta de cinco fases clínicas consecutivas pero que se superponen frecuentemente. Sólo la aparición de la fase oligúrica y la hemorragia se asociaron con la gravedad de la enfermedad clínica en el grupo de placebo. La terapia con Ribavirina también dio como resultado una reducción significativa en el riesgo de ingresar a la fase oligúrica y experimentar hemorragia. El único efecto secundario relacionado con la Ribavirina fue una anemia leve y reversible en forma completa después de completar el tratamiento. (8)

En el estudio de Chapman y col (10) la Ribavirina intravenosa se proporcionó de forma no selectiva en un estudio de investigación "open label" con sospecha de síndrome pulmonar por hantavirus (HPS) en los Estados Unidos entre el 4 de junio de 1993 y el 1 de septiembre de 1994. La terapia se inició antes de la confirmación de laboratorio de la infección por hantavirus debido a que la mayoría de las muertes se deben a HPS ocurren dentro de las 48 h de la hospitalización. Se incluyeron 30 pacientes con HPS confirmado, 105 pacientes sin HPS y 5 pacientes sin pruebas de diagnóstico adecuadas para el HPS. Este estudio observacional posiblemente proporciona la información más completa disponible sobre los efectos adversos asociados a la Ribavirina. Aunque la Ribavirina fue generalmente bien tolerada, el 71% de los receptores padeció anemia y el 19% requirió transfusión. Un exceso aparente de hiperamilasemia / pancreatitis se asoció con el tratamiento o se debió al sesgo de inclusión. Los 30 pacientes con SPH inscritos tuvieron una tasa de letalidad del 47% (14/30). No es posible evaluar la eficacia con este diseño de estudio. Sin embargo, la comparación de las curvas de supervivencia para los 30 pacientes con HPS inscritos y los 34 pacientes que desarrollaron HPS durante el mismo período de tiempo pero que no estaban incluidos no sugirió un efecto apreciable del fármaco.(10)

Se observaron cambios cinéticos de la viremia en 287 pacientes con fiebre hemorrágica epidémica (EHF, por sus siglas en inglés) a los que se administró Ribavirina con un estudio aleatorio doble ciego controlado mediante aislamiento de virus, técnica de inmunofluorescencia indirecta y ELISA. La tasa positiva de viremia fue de 79.7% y la tasa positiva de EHF IgM fue de 85.0% antes del tratamiento. En el grupo de Ribavirina, la tasa positiva de viremia disminuyó, la duración de la viremia se acortó, los productos antigénicos virales, el título viral y el nivel de IgG de EHF se redujeron en comparación con el grupo control. Estos mostraron que la viremia es muy frecuente en pacientes en la fase febril, y la Ribavirina es un fármaco antiviral eficaz en el tratamiento de la EHF durante la fase febril. (7)

En el estudio realizado por Mertz y col (3), individuos con sospecha de HCPS (enfermedad cardiopulmonar por hantavirus) en el pródromo o en la fase

cardiopulmonar pero sin shock fueron elegibles para ser randomizados a recibir ribavirina intravenosa (33 mg / kg [\leq 2 g], seguido de 16 mg / kg [\leq 1 g] administrados cada 6 h durante 4 días y 8 mg / kg [\leq .5 g] administrados cada 8 h durante 3 días) o placebo (administrado durante 7 días o hasta confirmarse que el resultado de la prueba de anticuerpos del virus Sin Nombre fue negativo) . El resultado primario fue la supervivencia al día 28 del estudio sin la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). En (3) treinta y seis sujetos enrolados en el ensayo desde marzo de 1996 hasta julio de 2001, (momento en el que el estudio finalizó prematuramente debido a la lenta tasa de reclutamiento de sujetos y los hallazgos de un análisis de futilidad). De los 36 sujetos inscritos, 23 (todos los que se incluyeron durante la etapa cardiopulmonar de HCPS) tenían HCPS confirmado por pruebas serológicas. La gravedad de la enfermedad al inicio del estudio fue similar entre los 10 sujetos con HCPS que recibieron Ribavirina y los 13 sujetos con HCPS que recibieron placebo. La proporción de sujetos que sobrevivieron y que no requirieron ECMO fue similar entre los receptores de ribavirina y los que recibieron placebo (70% frente a 62%, respectivamente); 2 receptores de Ribavirina y 2 receptores de placebo murieron, incluidos 3 de 7 sujetos tratados con ECMO. La frecuencia de los eventos adversos, incluida la anemia, fue similar entre los grupos de tratamiento. El estudio fue suspendido precozmente por el lento reclutamiento y la dificultad para evaluar la eficacia y seguridad de la ribavirina en el tratamiento de HCPS. Sin embargo, la ribavirina fue bien tolerada, y la falta de tendencias que apoyan el uso de la Ribavirina intravenosa sugiere que probablemente sea ineficaz en el tratamiento de HCPS en la etapa cardiopulmonar (3) pero no en fases precoces de la infección por este virus. La mediana de tiempo entre el inicio de la Ribavirina y la aparición de shock o necesidad de ECMO fue de 4 hs.

Los resultados de un estudio clínico (12) realizado por Raznak y col que utilizó Ribavirina intravenosa (IV) para tratar pacientes con fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) adquirida en Corea entre 1987 y 2005 fueron evaluados para determinar el curso clínico de la HFRS tratada con ribavirina IV. Un total de 38 individuos incluidos en el estudio tuvieron confirmación serológica posterior de HFRS. Cuatro de los 38 individuos recibieron tres o menos dosis de Ribavirina y se excluyeron del análisis del tratamiento. De los 34 individuos restantes, la oliguria estaba presente en un individuo al inicio del tratamiento; ninguno de los 33 sujetos restantes desarrolló oliguria o requirió diálisis. El pico medio de creatinina sérica fue de 3,46 mg / dl y ocurrió el día 2 de la terapia con ribavirina. Tanto el pico de creatinina sérica como la aparición de poliuria se produjeron en el día 6.8. La anemia hemolítica reversible fue el principal evento adverso de ribavirina, con una disminución de \geq 25% en el hematocrito observado en 26/34 (76.5%) individuos. Si bien la incapacidad para ajustar todas las variables de referencia previene la comparación con cohortes históricas, donde la oliguria se encontró presente en 39-69% de casos y requirieron diálisis en aproximadamente 40% de casos de HFRS causados por el virus Hantaan, en comparación con el 3% en la incidencia de oliguria y 0% de diálisis en la rama Ribavirina del presente estudio.(12)

Malinin y col (23) realizaron un estudio aleatorizado, abierto, de eficacia y seguridad de ribavirina intravenosa en el tratamiento de la HFRS. Setenta y tres pacientes con sospecha de HFRS dentro de los 4 días del inicio de la enfermedad fueron aleatorizados para recibir Ribavirina intravenosa (33 mg / kg, seguido de 16 mg / kg administrados cada 6 h durante 4 días y de 8 mg / kg administrados cada 8 h para 3 d) más terapia estándar (n = 37) o terapia estándar sola (n = 36). El resultado primario fue el cambio promedio desde la línea de base en la carga viral a lo largo del tiempo estimado como área bajo la curva de carga viral menos la línea de base (AUCMB).

Cincuenta y cinco pacientes con HFRS confirmada por PCR se incluyeron en la evaluación de la eficacia. Todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico se incluyeron en la evaluación de la seguridad. (23)

Se detectó PUUV en todos los casos confirmados de HFRS. La cinética de carga viral fue similar en ambos grupos de tratamiento. Significativamente más pacientes que recibieron Ribavirina que la terapia estándar experimentaron niveles bajos de hemoglobina (95% frente a 36%), hiperbilirrubinemia (81% frente a 3%), bradicardia sinusal (43% frente a 14%) y erupción cutánea (19% frente a 0%). Los resultados del estudio mostraron una eficacia y seguridad insuficientes de la Ribavirina intravenosa en el tratamiento de la HFRS causada por PUUV. (23)

En un metaanálisis realizado por Morelli y col (22) Figura 1, cuyos resultados se basan en datos de siete estudios. Cuatro estudios describieron el tratamiento con Ribavirina in vivo para los agentes etiológicos de HPS [3, 10, 18, 19], y el resto [8, 20, 21] evaluó los efectos de este fármaco para los agentes etiológicos de la HFRS. Se reclutaron 506 participantes, y de estos 177 murieron, independientemente de si se usó o no Ribavirina. Los valores presentados en el diagrama de la Figura 1 (RR 0,28; IC del 95%: 0,08–1) relacionados con la infección por los hantavirus del viejo mundo en humanos [6] muestran que el tratamiento establecido resultó en una reducción del 72% en la aparición del outcome (muerte) en comparación con el grupo control. La mortalidad fue del 2,5% en el grupo de tratamiento, mientras que en el grupo control (sin fármaco), la tasa de mortalidad fue al menos tres veces mayor (8,5%). Esta diferencia que existe entre los resultados de estudios realizados en animales y los hechos en humanos, es sugerida por el autor de este metaanálisis como que se debe en parte a que en los estudios clínicos se muestran deficiencias en el reclutamiento de los pacientes como ser la gravedad del cuadro clínico con el que son incluidos en los ensayos clínicos en humanos, momento en el cual la viremia no juega un rol tan predominante como la inmunidad con la enfermedad cardiopulmonar por hantavirus.

Pregunta 2: Descripción de los estudios incluidos.

En el estudio realizado por Mertz (3) y col con Ribavirina EV, la incidencia de eventos adversos incluida la anemia fue similar en ambos grupos de tratamiento.

En el estudio realizado por Huggings (8) y col el único efecto secundario relacionado con la Ribavirina fue una anemia leve y reversible en forma completa después de completar el tratamiento.

El estudio realizado por Chapman (10) y col posiblemente proporciona la información más completa disponible sobre los efectos adversos asociados a la Ribavirina. Aunque la Ribavirina fue generalmente bien tolerada, el 71% de los receptores padeció anemia y el 19% requirió transfusión. Un exceso aparente de hiperamilasemia / pancreatitis se asoció con el tratamiento o se debió al sesgo de inclusión.

En el ensayo clínico realizado por Raznak (12) y col, la anemia hemolítica reversible fue el principal evento adverso de la Ribavirina, con una disminución \geq 25% en el hematocrito observado en 26/34 (76.5%) individuos.

En el estudio realizado por Malinin (23) y col se encontró que significativamente más pacientes que recibieron Ribavirina que la terapia estándar experimentaron niveles bajos de hemoglobina (95% frente a 36%), hiperbilirrubinemia (81% frente a 3%), bradicardia sinusal (43% frente a 14%) y erupción cutánea (19% frente a 0%).