

Hantavirus: descripción de dos décadas de endemia y su letalidad

Felipe Reyes Zaldívar¹, Marcela Ferrés Garrido²

Resumen

Introducción: la infección por hantavirus es una zoonosis endémica en Chile. En dos décadas la letalidad ha descendido a una cifra estable de alrededor de un 30%, pese a importantes esfuerzos por disminuirla. **Objetivos:** describir los eventos que ocurren antes de la hospitalización y analizar la relación entre estas variables y la letalidad, con el objetivo de identificar momentos de intervención para mejorar la supervivencia de los pacientes. **Material y Métodos:** se analizaron retrospectivamente todos los casos notificados a través del Boletín Notificación Enfermedades de Declaración Obligatoria (ENO), la Encuesta Epidemiológica de Investigación Ambiental de los casos de Hantavirus del Ministerio de Salud de Chile. **Resultados:** existieron diferencias significativas en la letalidad por HV determinada por zona geográfica, tipo de trabajo y hospital donde se atendió primariamente el caso. **Conclusiones:** Hantavirus, por su rápida evolución hacia una condición catastrófica debe tenerse siempre presente en el diagnóstico diferencial y proceder en consecuencia para tener un diagnóstico precoz y acceso a un centro hospitalario con experiencia en manejo de esta patología.

Palabras clave: Andes virus; hantavirus; síndrome cardiopulmonar por hantavirus; factores de riesgo; Chile.

Abstract:

Introduction: Hantavirus infection is an endemic zoonosis in Chile. In two decades, lethality decreased to 30% and has remained stable, despite significant efforts to reduce it.

Objectives: to describe the events occurred previous the hospitalization and to analyze the relationship between these variables and the lethality, in order to identify moments of intervention to improve patient's survival. **Methods:** we analyzed all the cases reported through the mandatory declaration diseases forms of the Ministry of Health of Chile. Results: There were significant differences in HV lethality determined by patient's geographic area of residence, type of work and hospital category at admission. **Conclusions:** due to the rapid progress of hantavirus infection to HCPS, this infection must always be present in the differential diagnosis and proceed in order to have an early diagnosis and the opportunity to send the patient to a center with the best resources to manage the patient.

Keywords: Andes virus; hantavirus; hantavirus cardiopulmonary syndrome; risk factors; Chile.

Fecha de envío: 29 de agosto de 2018 - Fecha de aceptación: 31 de enero de 2019

Introducción

La infección por hantavirus (HV) (figura 1) (Centers for Disease Control and Prevention & Goldsmith, Cynthia, 1993), cuya mayor expresión de gravedad es el Síndrome Cardiopulmonar (SCPH), es una zoonosis endémica en Chile, causada por el virus Andes (ANDV), virus de genoma ARN segmentado y con envoltura lipídica, miembro del género *Orthohantavirus* y la familia *Hantaviridae*. Este virus tiene como reservorio natural el roedor *Oligoryzomys longicaudatus* (Figura 2), conocido como "ratón colilargo", cuyo hábitat se encuentra distribuido desde el valle de Copiapó en la III Región a Campos de Hielo Sur (50° S). A Diciembre de 2017,

1018 casos de la enfermedad han sido confirmados a lo largo de Chile, registrándose los primeros casos clínicos retrospectivos en 1975 (Baró *et al.*, 1999), con confirmación serológica retrospectiva en 1993, Valdivia (Navarrete *et al.*, 2000), luego casos esporádicos desde 1995 hasta un gran brote con conglomerados familiares con una letalidad de 50% el año 1997 en Coyhaique, Aysén (Toro *et al.*, 1998).

El principal lugar de adquisición del virus es el ambiente y su mecanismo de contagio es la inhalación de partículas virales presentes en los fluidos del roedor infectado, como fecas, orina o saliva, que son transformadas en aerosoles por el hombre durante

(1) Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Autor de correspondencia: mferres@med.puc.cl



actividades laborales, domésticas o recreativas. Además, ANDV es el único de los hantavirus donde se ha reportado la transmisión persona-persona (Padula *et al.*, 1998; Castillo & Ossa, 2002; Ferrés *et al.*, 2007; Martínez *et al.*, 2010).



Figura 1: Microscopía electrónica de Hantavirus (Centers for Disease Control and Prevention & Goldsmith, Cynthia 1993).

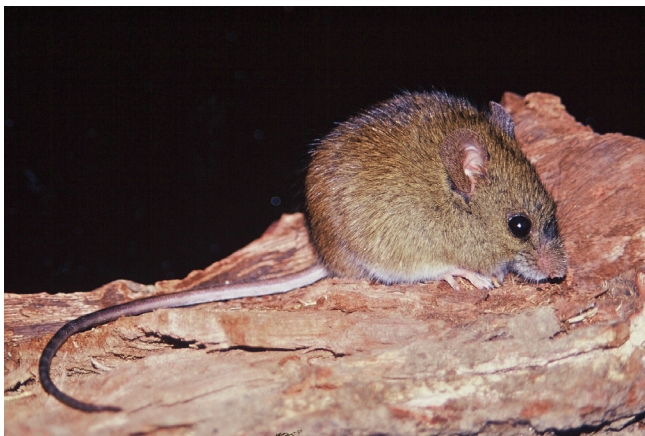


Figura 2: Foto de *Oligoryzomys longicaudatus*, gentileza de Mariana Acuna-Retamar.

Desde el año 2000, la enfermedad por hantavirus es de notificación obligatoria, por lo que el Ministerio de Salud de Chile lleva un registro detallado de cada caso, clasificando el desenlace de forma excluyente como "No Grave", "Grave" y "Fallecido" (Ferrés *et al.*, 2010).

En 23 años de conocimiento de la enfermedad la letalidad ha descendido desde un 60% inicial, a una cifra estable de alrededor de un 30% (Ministerio de Salud, 2013). Este decremento se ha visto asociado a una serie de intervenciones generales orientadas a una amplia difusión de la enfermedad y reconocimiento, sus factores de riesgo, mejoras en la oportunidad y acceso al diagnóstico virológico y, estandarización del enfrentamiento médico en las unidades de cuidado intensivo. Tanto las autoridades de salud como las instituciones universitarias han trabajado en forma organizada y multidisciplinaria con el objetivo final de prevenir la infección y

mejorar los resultados finales de los pacientes infectados. Desde el año 2004, se enfrentó en forma muy especial el manejo de los pacientes graves tanto adultos como niños en las unidades de cuidado intensivo, revisando y consensuando guías clínicas de manejo del síndrome cardiopulmonar (Ministerio de Salud, 2013).

En forma simultánea se han estudiado el comportamiento de la replicación viral en la fase aguda de la enfermedad, como la respuesta inmune con el objeto de caracterizar e identificar blancos de intervención terapéutica (Manigold *et al.*, 2010; Pettersson *et al.*, 2014; Bellomo *et al.*, 2015). En este último aspecto existen dos estudios que destacar, el primero relacionado con el uso comparativo de terapia con metiprednisolona en altas dosis que no demostró beneficios en disminuir letalidad (Vial *et al.*, 2013), y un segundo que probó el uso precoz de plasma humano inmune con altos títulos de anticuerpos neutralizantes para ANDV con resultados promisorios al reducir de forma importante la letalidad, si bien el estudio no alcanzó significancia estadística por limitación en el número de casos ingresados en el período de la investigación (Vial *et al.*, 2015). Pese a todos estos esfuerzos la letalidad se ha mantenido relativamente estable falleciendo uno de cada tres pacientes infectados.

Se han buscado factores asociados a mayor severidad de la enfermedad como la presencia del alelo HLA de clase I, HLA-B*08 y de la mutación de nucleótido único (SNP) del gen de interleucina 28B (IL28B) (Ferrer *et al.*, 2007; Angulo *et al.*, 2017).

Otros estudios han caracterizado demográfica y epidemiológicamente la enfermedad (Sotomayor & Aguilera, 2000; Ramos *et al.*, 2001; Riquelme *et al.*, 2003; Campos *et al.*, 2009; Ferrés *et al.*, 2010; Da Rosa Elkhoury *et al.*, 2012), pero no se han descrito la relación entre estas variables y el desenlace, por lo que se desconoce si los factores presentes entre el periodo de contagio y el desarrollo del SCPH determinan un resultado diferente de tal manera que su identificación permita incidir en ellos y poder disminuir su mortalidad.

El presente estudio describe los eventos epidemiológicos que ocurren antes de la hospitalización que se registraron durante los primeros 23 años de endemia. Se analiza la relación entre estas variables y la letalidad de la infección por hantavirus con el objetivo de identificar momentos estratégicos de intervenciones orientadas a diagnóstico precoz y la mejor oportunidad de acceso a la terapia disponible y en forma global, mejorar la sobrevida de los pacientes.

Materiales y métodos

Se utilizaron 997 registros de la base de datos de los casos del Boletín Notificación Enfermedades de Declaración Obligatoria (ENO), que incluye casos retrospectivos del año 1975 y desde 1993 a 1995, y

la vigilancia obligatoria desde 1996 hasta 2016, y su respectiva Encuesta Epidemiológica de Investigación Ambiental de los casos de Hantavirus del Ministerio de Salud de Chile. Esta base contiene 110 variables que son obtenidas por el personal de salud que notifica el caso a nivel local y complementado por una encuesta epidemiológica que explora las actividades de riesgo asociadas a la adquisición del virus. Los registros fueron obtenidos por la Ley de Transparencia, Folio AO001T0000824 (Ministerio Secretaría General de la Presidencia, 2008)

Para la construcción de la base de datos, gráficos y su análisis se utilizaron exclusivamente herramientas de código abierto: LibreOffice 5.1.5.2, R 3.3.1 (R Core Team, 2017) y RStudio 0.99.892 (RStudio Team, 2015).

Se escogieron las variables demográficas edad y sexo, lugar de residencia del caso, actividad al momento de la exposición, fecha de primeros síntomas, primera consulta, hospitalización y muerte en el caso de los fallecidos, diagnóstico de notificación y hospital de ingreso y/o tratamiento. Para la comparación de la información recolectada se tomaron como variables independientes las señaladas anteriormente y como variables dependientes la clasificación de condición del paciente en el momento de la evaluación del caso en "No Grave" sin compromiso hemodinámico, "Grave" si requiere ventilación mecánica y drogas vasoactivas, y "Fallecido" (independiente del manejo) (Ferrés *et al.*, 2010).

No todos los registros de ENO contenían todas las variables a analizar, por lo tanto si un caso no tenía la variable estudiada se excluyó para ese análisis puntual.

Agrupadas por desenlace (gravedad o letalidad), las variables cualitativas se compararon mediante chi-cuadrado, las variables continuas mediante prueba de t de Student. Cuando se compararon dos variables continuas se utilizó regresión lineal con coeficiente de correlación de Pearson y R². Se estimaron intervalos de confianza (CI) en 95% y se consideraron valores p significativos menores a 0,05.

Resultados

Los datos demográficos y la gravedad general incluyen información de 997 registros y se resumen en la tabla 1. Destaca una gran proporción de hombres afectados, y un promedio de edad de 31,5 años (1 a 79 años). La proporción de pacientes menores de 15 años infectados alcanzó un 18,6%, teniendo este grupo una letalidad significativamente menor que el grupo entre 45 y 59 años (31,6% vs 42,8%).

Tabla 1: Datos demográficos y letalidad

| Sexo | N | % | Letalidad % |
|--------------------|-----|------|-------------|
| Total ^a | 995 | | - |
| Hombre | 715 | 71,9 | 33,8 |
| Mujer | 280 | 28,1 | 37,1 |

| Desenlace | N | % | Letalidad % |
|--------------------|-----|------|-------------|
| Total ^a | 947 | | |
| Fallecido | 340 | 35,9 | - |
| Grave | 289 | 30,5 | - |
| No Grave | 318 | 33,6 | - |

| Letalidad por edad | N | % | Letalidad % |
|--------------------|-----|------|-------------|
| Total ^a | 982 | | |
| 0-14 | 183 | 18,6 | 31,1* |
| 15-29 | 330 | 33,6 | 33,1 |
| 30-44 | 243 | 24,7 | 33,7 |
| 45-59 | 145 | 14,8 | 42,8* |
| 60 o más. | 81 | 8,2 | 34,6 |

^a = Casos de los cuales se tienen datos de la variable. * = p < 0,05 entre sub-grupos.

La letalidad global fue un 35,9% (340/947) (CI 32,9-39,1%), falleciendo el 54,1% (340/629) de los pacientes graves. Hubo un descenso paulatino de la letalidad, desde 67% el año 1996 hasta un 29%, el año 2002. Desde entonces esta cifra se ha mantenido estable alrededor de un 32,3 % (CI 28,9-35,7%), destacando la letalidad anual más baja el año 2008 con 18,2% (CI 8,7-33,2%) (Figura 3). Entre los 340 pacientes fallecidos, la letalidad observada en todos los grupos etarios es similar, oscilando entre 29 a 38%, y la proporción de hombres que mueren por hantavirus es de 3 es a 1 respecto a las mujeres.

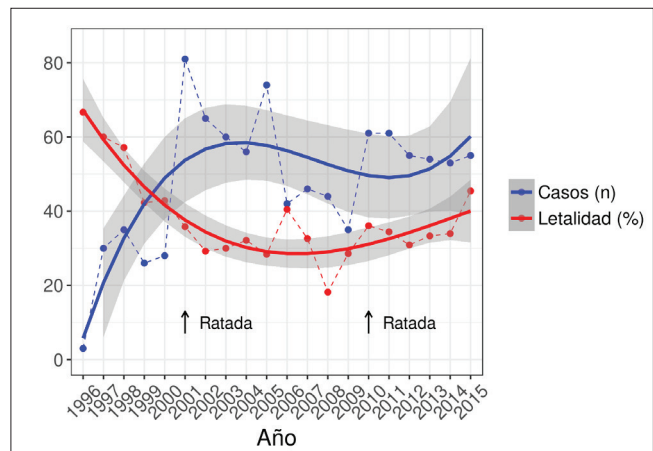


Figura 3: Letalidad y número de casos por año, regresión lineal polinómica con CI 95%.
 ↑ = Año en el que se encuentran descritas ratadas.

Entre los factores de riesgo explorados el tipo de residencia rural, actividad laboral y tipo de contacto urbano fueron obtenidos desde 756 registros que se detallan en la tabla 2, destacando una mayor letalidad en el grupo de trabajadores forestales con 47,7%. ($p < 0,05$)

El tiempo que medió entre los primeros síntomas y la primera consulta fue de 3,12 días (CI 2,84-3,39) sin diferencias significativas entre fallecidos y sobrevivientes (3,21 vs. 2,99 días, $p=0,6$). Las mujeres consultaron significativamente antes que los hombres (2,52 vs 2,93 días, $p < 0,05$) y los niños en plazos similares al grupo general. La mediana del tiempo entre los primeros síntomas y la muerte, en 317 sujetos, fue de 5 días (0 a 33 días), y la mediana entre la primera consulta y la muerte fue hasta el 2003 de 2 días (0-20) y desde el 2004 a Junio del 2016 fue de 3 días (0-32).

Tabla 2: Factores de riesgo de exposición de quienes fallecieron

| | N | % ^a | Letalidad % |
|----------------------------------|-----|----------------|-------------|
| Residencia Rural | 377 | 77,3 | 34,2 |
| Trabajo Agrícola | 172 | 46,6 | 35,5 |
| Trabajador Forestal | 45 | 14,6 | 47,7* |
| Excursión | 119 | 34,3 | 30,8 |
| Exposición en zona Urbano | 43 | 7,5 | 37,2 |

^a = Del total de los casos que contienen datos sobre la variable registrada, * = $p < 0,05$

Los diagnósticos de notificación se registraron de manera abierta en el 44,6% (445/997) de los casos. En el 63,1% (281/445) se pensó en infección por hantavirus, consignándose desde “contacto con paciente con hanta en fase prodrómica” a “síndrome cardiopulmonar por hantavirus con insuficiencia respiratoria”; en este grupo de pacientes falleció el 30,8% de ellos. En un 36,6% (163/445) no se incluyó “hantavirus” como diagnóstico probable, el 58% (56/163) expresó el compromiso pulmonar con los diagnósticos de “insuficiencia respiratoria y *distress* respiratorio agudo” o “neumonía intersticial a multifocal”; y un 29% (48/163) consignó la presencia de síntomas inespecíficos como “síndrome febril” y diagnósticos desde “virosis respiratoria” a “fiebre con trombocitopenia”. En este último grupo fallecieron el 39,4% de los casos. La diferencia de letalidad entre los dos grupos, “pensó en hantavirus” y “no pensó en hantavirus” no fue significativa.

Al analizar la letalidad por comunas de residencia de los afectados, ésta tuvo una importante dispersión, desde un 21% en la comuna de Valdivia, Región de Los Ríos, hasta un 50% en la comuna El Carmen, Región del Biobío, sin diferencias significativas entre los grupos comparados (tabla 3). El mismo análisis por región (tabla 4) muestra diferencias significativas entre la letalidad nacional acumulada y las observadas en la V, VIII, IX y XIV regiones, siendo esta última región la que tiene la letalidad más baja.

Tabla 3: Letalidad por comuna de residencia que registraron más de 10 casos de la enfermedad.

| | N | Fallecidos | Letalidad (%) |
|----------------------|----|------------|---------------|
| El Carmen | 20 | 10 | 50,0 |
| Curacautín | 10 | 5 | 50,0 |
| Santa Bárbara | 11 | 5 | 45,5 |
| Concepción | 19 | 8 | 42,1 |
| Parral | 12 | 5 | 41,7 |
| Los Ángeles | 30 | 11 | 36,7 |
| Cochamó | 17 | 6 | 35,3 |
| Temuco | 15 | 5 | 33,3 |
| Melipilla | 12 | 4 | 33,3 |
| San Clemente | 12 | 4 | 33,3 |
| Chillán | 13 | 4 | 30,8 |
| Puerto Montt | 28 | 8 | 28,6 |
| Molina | 11 | 3 | 27,3 |
| Coyhaique | 23 | 6 | 26,1 |
| Aysén | 17 | 4 | 23,5 |
| Valdivia | 33 | 7 | 21,2 |
| Corral | 11 | 2 | 18,2 |
| Santiago | 11 | 2 | 18,2 |
| Chaitén | 12 | 2 | 16,7 |

Tabla 4: Letalidad observada por región.

| Región | N | Fallecidos | Letalidad (%) |
|--------------------------|-----|------------|---------------|
| Total^a | 971 | 337 | 34,7 |
| II | 1 | 1 | 100 |
| IV | 1 | 0 | 0 |
| V | 16 | 10 | 62,5* |
| VI | 35 | 13 | 37,1 |
| VII | 97 | 28 | 28,9 |
| VIII | 234 | 101 | 43,2* |
| IX | 128 | 57 | 44,5* |
| X | 168 | 55 | 32,7 |
| XI | 74 | 20 | 27 |
| XII | 1 | 0 | 0 |
| XIII | 121 | 34 | 28,1 |
| XIV | 95 | 18 | 18,9* |

^a = Casos de los cuales se tienen datos de la variable.

* = $p < 0,05$ respecto a letalidad nacional acumulada.

La variabilidad de la letalidad promedio mensual a lo largo de los 23 años de registros, fue de 21,7% en los meses de Octubre a 42,9% en Septiembre, siendo significativas las cifras de los meses de Enero, Febrero, Octubre y Diciembre (Figura 4).

Al calcular la letalidad global de cada centro hospitalario que notifica, con el número de pacientes que ha recibido durante las últimas dos décadas, se observó una relación positiva, pero no significativa, entre el número de casos reportados y la letalidad en ese centro ($R^2 = 0,32$ $p = 0,069$) (Figura 5), no habiendo certeza de que quienes notificaron son los mismos centros que manejan los pacientes. La letalidad en el Hospital 6 de la XIII región fue significativamente menor a la que se observó en los hospitales 7, 8 y 11 de la VIII región. ($p < 0,05$) (tabla 5).

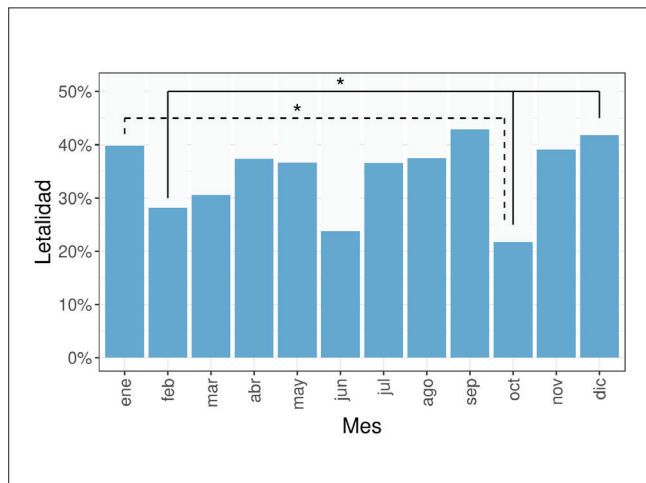


Figura 4: Letalidad por mes. * = $p < 0,05$

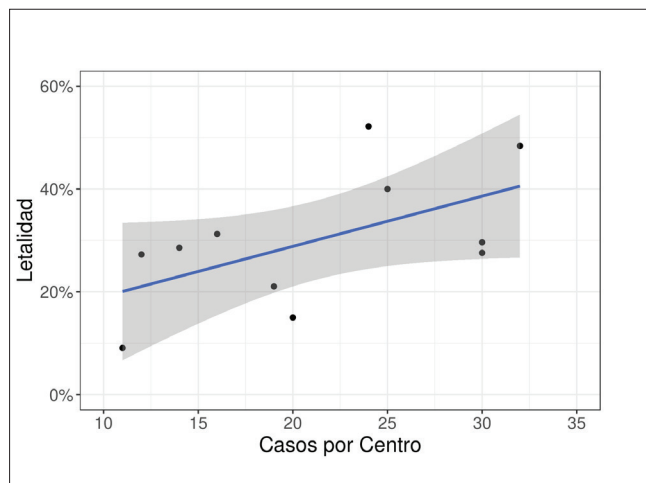


Figura 5: Regresión lineal de letalidad según número de casos atendidos en cada centro, $R^2 = 0,32$, $p = 0,06$

Tabla 5: Letalidad por hospital y región que notifica el caso de hantavirus.

| Hospital (Región) | N | Fallecidos | Letalidad % |
|--------------------|----|------------|-------------|
| Hospital 11 (VIII) | 32 | 15 | 48,4* |
| Hospital 10 (X) | 30 | 8 | 27,6 |
| Hospital 9 (IX) | 30 | 8 | 29,6 |
| Hospital 8 (VIII) | 25 | 10 | 40,0* |
| Hospital 7 (VIII) | 24 | 12 | 52,2* |
| Hospital 6 (XIII) | 20 | 3 | 15,0 |
| Hospital 5 (IX) | 19 | 4 | 21,1 |
| Hospital 4 (XIII) | 16 | 5 | 31,3 |
| Hospital 3 (VII) | 14 | 4 | 28,6 |
| Hospital 2 (VII) | 12 | 3 | 27,3 |
| Hospital 1 (RM) | 11 | 1 | 9,1 |

* = $p < 0,05$ comparado con Hospital 6

Discusión

La infección por hantavirus en Chile es un problema de salud pública reconocido a fines de la década de los 90, posee características inherentes a una enfermedad zoonótica de predominio rural, donde el reservorio es un roedor pequeño cuyo hábitat en Chile es extenso y al cual el ser humano se expone principalmente por actividades laborales forestales o agrícolas y por actividades recreativas en forma estival. Es una enfermedad letal, hasta ahora en una proporción estable de 1:3, sin tratamiento antiviral específico ni vacuna disponible. En estos años de conocimiento de la enfermedad se ha hecho énfasis en las conductas de prevención como la mejoría continua del manejo del paciente crítico uniformando protocolos, mejorando la infraestructura de las UCI a lo largo de Chile y desde hace un año centralizando la atención de los pacientes con diagnóstico virológico rápido a centros altamente calificados y con disponibilidad de ECMO (Sotomayor *et al.*, 2009; Wernly *et al.*, 2011; Ministerio de Salud, 2013; Ugarte & Espinoza, 2014).

Nuestro objetivo fue describir los eventos epidemiológicos que ocurren antes de la hospitalización y que se registraron en las notificaciones obligatorias que se han acumulado desde 1993 a junio, 2016. De esta manera intentamos identificar, con la información disponible, momentos estratégicos de potencial intervención orientados fundamentalmente al diagnóstico precoz y con ello acceso a la mejor terapia que se pueda ofrecer a estos pacientes y en forma global, mejorar la sobrevivencia de ellos.

Nuestros hallazgos demostraron que a lo largo del tiempo ha habido diferencias significativas en la letalidad por HV por zona geográfica de origen de los casos, tipo de actividad o trabajo asociada al contagio y hospital donde se notificó el caso. Es así como las primeras cinco comunas de residencia de los casos y que tuvieron letalidades globales superiores a 40% son de la VIII región, donde se concentra la actividad forestal del país, actividad de riesgo que también resultó con la mayor letalidad, entre las otras consignadas.

Sin duda, existen otros factores vinculados a los determinantes sociales en salud que parecen incidir en la letalidad. Las tres regiones con mayor letalidad, están dentro de las cuatro regiones con mayor índice de pobreza del país (Ministerio de Desarrollo Social, 2011), y algunas de las comunas con mayor letalidad como Curacautín, Santa Bárbara, Concepción y Parral han destacado por tener un índice de pobreza sobre la media nacional, con variaciones importantes en los últimos años (Ministerio de Desarrollo Social, 2013).

La relación causal entre pobreza y letalidad parece ser compleja ya que la región con menor letalidad, Los Ríos, también se encuentra dentro de las 4 más pobres. Para precisar mejor esta asociación causal faltó cuantificar caso a caso distintas determinantes sociales como nivel socio-económico, educacional, distancia del caso de centros de atención, entre otros, información que no se consigna en nuestra fuente de datos (ENO). La infraestructura, capacidad de respuesta, recursos técnicos y humanos disponibles en los centros de atención sanitaria como el manejo intensivo precoz, la disponibilidad de ECMO, o el uso de plasma hiperinmune, podrían también incidir en la letalidad, variables que tampoco fue analizadas. A modo de ejemplo, una buena interpretación del hemograma tiene un excelente valor predictivo (Navarrete *et al.*, 2016), pero requiere la disponibilidad tanto del examen como de personal capacitado para interpretarlo.

El período de incubación de la enfermedad, estimado entre 7 a 39 días con una mediana de 18 (Vial *et al.*, 2006), establece un tiempo para una observación expectante y una probable intervención ante los primeros síntomas, especialmente en aquellos que hayan estado en una situación epidemiológica de alto riesgo ambiental o de contagio interpersonal. Si bien la primera situación ha sido difícil de precisar en muchísimos pacientes, las campañas educativas oportunas y mantenidas son necesarias para incorporar el autocuidado desde la edad escolar dado que hantavirus permanecerá como una zoonosis endémica en nuestro país. Las exposiciones, como contacto estrecho con un caso o un paciente con hantavirus en la fase prodrómica o en la hospitalización inicial, como también un accidente de laboratorio con muestras que contengan el virus, representan eventos concretos e importantes de considerar para seguimiento de estos expuestos. La periodicidad sugerida puede

ser semanal hasta completar un período de incubación desde la exposición. En la transmisión persona a persona los momentos críticos de búsqueda de síntomas y signos prodrómicos son entre los 12 a 27 días post contagio (Padula *et al.*, 1998; Ferrés *et al.*, 2007; Martínez-Valdebenito *et al.*, 2014).

El tiempo para intervenir entre la aparición de los primeros síntomas y el desarrollo de la enfermedad y la muerte es muy breve. La rápida progresión de la enfermedad, con tan solo 3 días entre primeros síntomas y la primera consulta, y solo 2 días más entre la primera consulta y la muerte, hacen necesario un conocimiento ampliamente difundido e interiorizado en el personal de salud para que siempre exista una alta sospecha del diagnóstico de hantavirus. Si bien más de la mitad de los diagnósticos de notificación lo plantearon, hay un grupo que ante un “*distress*” respiratorio agudo, neumonía multifocal, fiebre con trombocitopenia no registra el diagnóstico aunque están describiendo los síntomas y signos del espectro clínico de la infección por hantavirus (Ferrés *et al.*, 2010).

La factibilidad de disponer de métodos virológicos rápidos para ser usados como tamizaje al lado del “paciente sospechoso” e incluso adelantarse a los primeros síntomas, parece una intervención atractiva que prolonga el tiempo de intervención sobre el caso. Ésta puede ser plantear el uso de plasma hiperinmune para ANDV, iniciativa de uso reciente por las autoridades de salud (Ministerio de Salud, 2013) y/o tener la oportunidad de derivación precoz a un centro terciario con ECMO. Su fundamento radica en la observación de sujetos contactos de casos de hantavirus seguidos por 5 semanas, y en que todos los que enfermaron tuvieron un diagnóstico molecular positivo hasta quince días antes de iniciar la fase prodrómica. (Ferrés *et al.*, 2007), y que en otras fiebres hemorrágicas como el dengue el diagnóstico precoz y el manejo intensivo precoz de los casos graves si tiene un impacto en la letalidad (Juneja *et al.*, 2011).

La relación entre la letalidad, sospecha diagnóstica y el número de días entre síntomas y consultas no resultaron significativas. Esto pudo deberse a que el dato se obtuvo en días y no en horas, por lo que diferencias de tiempo menores a 24 horas no pudieron ser observadas. Si bien existe controversia respecto al manejo rápido del shock séptico y la llamada “hora dorada” (Wheeler, 2015), su reconocimiento y manejo rápido de éste incide en el pronóstico final, variable que no pudimos analizar en nuestro estudio.

Una menor letalidad pudo ser esperada en centros con atención de un mayor número de casos, sin embargo, no se observó una relación significativa en ninguno de los dos sentidos, probablemente esto puede ser interpretado porque no siempre el hospital que notifica es el mismo que maneja el paciente o, a diferentes aproximaciones terapéuticas de los grupos de intensivo. Esto refuerza la idea de

hacer perentorio centralizar los casos en unidades con manejo homogéneo y mayor experiencia dentro de cada región, así como formar o mejorar el manejo en los centros regionales que reciben mayor cantidad de casos.

Las diferencias temporales, tanto mensuales como anuales en la letalidad, y la amplia variación en su distribución geográfica a lo largo de los años, podría haber estado relacionadas con otros factores asociados a la ecología del ANDV, como la floración de la quila y el colihue y el aumento explosivo de la población del reservorio (las denominadas "ratadas") (Holz & Palma, 2012). Pareciera existir una relación entre este fenómeno reportado en los años 1993, 2001 y 2010, y los puntos de inflexión en la curva de letalidad anual (figura 5). Probablemente existió una compleja relación entre la ecología del virus y la exposición del humano a éste, los determinantes sociales en salud, la capacidad de detección y tratamiento del sistema sanitario, y la virulencia del agente en sí mismo, que han incidido en la letalidad del SCPH. Existen modelos matemáticos para predecir la distribución del vector y la aparición de la enfermedad por hantavirus en humanos (Andreo *et al.*, 2011), los que podrían mejorarse y ponerse en práctica en los lugares endémicamente más afectados como la VII, VIII, IX regiones y así generar alertas sanitarias previas al brote mismo. Ampliar, optimizar o aplicar estos modelos representa un reto multidisciplinario con trascendencia en la prevención del contagio por HV. Lamentablemente estos modelos no pueden ser aplicados en nuestro país, ya que no predicen la aparición del reservorio al sur de la Región de Los Lagos, donde se han registrado casos de infección por hantavirus desde los comienzos de la epidemia.

Por último, es necesario insistir, como lo han hecho otros autores (Navarrete *et al.*, 2016), en la mejoría continua de la calidad de los registros, adhiriendo a los objetivos que los sistemas de vigilancia de enfermedades transmisibles persiguen, tales como mantener información actualizada que sirva para tomar decisiones en Salud Pública, proponer intervenciones para disminuir la magnitud de una enfermedad infecciosa, su morbilidad, secuelas y letalidad. Los registros actualizados deberían estar disponibles de forma abierta y simple para los investigadores, donde el modelo de Datos Abiertos (OpenData) podría aportar, teniendo ya Chile experiencia y recursos para este fin como datos.gob.cl (Secretaría General de la Presidencia, 2018).

Conclusión

La infección por ANDV es una enfermedad aún de alta letalidad, la que varía significativamente según zona geográfica, tipo de actividad laboral, años y mes de exposición. Los datos analizados muestran que las zonas de extrema pobreza tienen mayor letalidad, en particular la VIII región donde se concentra la actividad

forestal. Hantavirus por su rápida evolución y patogenicidad, requiere de una alta sospecha diagnóstica. El tiempo breve de reacción del personal de salud debiera concentrarse en mejorar un diagnóstico virológico precoz que permita la derivación a centros especializados regionales o centrales bien capacitados y dotados de recursos de manejo y rescate y con ello disminuir la letalidad. Mayores estudios son necesarios para comprender como la ecología del virus influye en la letalidad humana por hantavirus.

Agradecimientos: Proyecto ACT 1408, Fondecyt 1161197. A Mariana Acuña Retamar MV por fotografía Figura 2

Conflictos de interés: Ninguno

Referencias

- Andreo V, Glass G, Shields T, Provencal C & Polop J (2011). Modeling Potential Distribution of *Oligoryzomys longicaudatus*, the Andes Virus (Genus: Hantavirus) Reservoir, in Argentina. *EcoHealth* **8**, 332–348.
- Angulo J, Martínez-Valdebenito C, Marco C, Galeno H, Villagra E, Vera L, Lagos N, Becerra N, Mora J, Bermúdez A, Díaz J, Ferrés M & López-Lastra M (2017). Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus ed. Aguilar PV. *PLoS Negl Trop Dis* **11**, e0005757.
- Baró M, Vergara J & Navarrete M (1999). Hantavirus en Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. *Rev Médica Chile* **127**, 1513–1523.
- Bellomo CM, Pires-Marczeski FC & Padula PJ (2015). Viral load of patients with hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. *J Med Virol* **87**, 1823–1830.
- Campos GM, Borges AA, Badra SJ, Figueiredo GG, Souza RLMD, Moreli ML & Figueiredo LTM (2009). Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavirus: Aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro. *Rev Soc Bras Med Trop* **42**, 282–289.
- Castillo C & Ossa G (2002). Síndrome pulmonar por hantavirus Andes en Chile. *Rev Chil Enfermedades Respir* **18**, 35–46.
- Centers for Disease Control and Prevention & Goldsmith, Cynthia (1993). *Sin Nombre hanta virus TEM PHIL 1136*. Accedido en <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=1136> el 5 de septiembre de 2018.
- Da Rosa Elkhoury M, da Silva Mendes W, Waldman EA, Dias JP, Carmo EH & Fernando da Costa Vasconcelos P (2012). Hantavirus pulmonary syndrome: Prognostic factors for death in reported cases in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **106**, 298–302.

- Ferrer P, Vial PA, Ferrés M, Godoy P, Culza A, Marco C, Castillo C, Umaña ME, Rothhammer F & Llop E (2007). Genetic susceptibility to Andes Hantavirus: Association between severity of disease and HLA aléles in Chilean patients. *Rev Chil Infectología* **24**, 351–359.
- Ferrés M, Sandoval C, Delgado I, Sotomayor V, OLea A & Vial PA (2010). Hantaviriosis: Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes pediátricos en Chile. *Rev Chil Infectol* **27**, 52–59.
- Ferrés M, Vial PA, Marco C, Yañez L, Godoy P, Castillo C, Hjelle B, Delgado I, Lee S & Mertz GJ (2007). Prospective Evaluation of Household Contacts of Persons with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in Chile. *J Infect Dis* **195**, 1563–1571.
- Holz A & Palma RE (2012). Floraciones de bambúes en Chile y Argentina : actual floración masiva del colihue, historia natural y riesgos asociados. *Rev Bosque Nativo* **50**, 40–46.
- Juneja D, Nasa P, Singh O, Javeri Y, Uniyal B & Dang R (2011). Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with dengue. *J Crit Care* **26**, 449–452.
- Manigold T, Mori A, Graumann R, Llop E, Simon V, Ferrés M, Valdivieso F, Castillo C, Hjelle B & Vial P (2010). Highly Differentiated, Resting Gn-Specific Memory CD8+ T Cells Persist Years after Infection by Andes Hantavirus ed. Gale M. *PLoS Pathog* **6**, e1000779.
- Martinez V, Bellomo C, Cacace ML, Suárez P, Bogni L & Padula P (2010). Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina, 1995–2008. *Emerg Infect Dis* **16**, 1853–1860.
- Martinez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, Mansilla R, Marco C, Palma RE, Vial PA, Valdivieso F, Mertz G & Ferrés M (2014). Person-to-Person Household and Nosocomial Transmission of Andes Hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg Infect Dis* **20**, 1637–1644.
- Ministerio de Desarrollo Social (2011). *Indicadores de Pobreza. Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional 2011*. Gobierno de Chile. Accedido en http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/layout/doc/casen/pobreza_casen_2011.pdf el 1 de septiembre de 2018.
- Ministerio de Desarrollo Social (2013). *Incidencia de la Pobreza a nivel Comunal, según Metodología de Estimación para Áreas Pequeñas. Chile 2009 y 2011*. Gobierno de Chile. Accedido en http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/indicadores/docs/Incidencia_de_la_Pobreza_Comunal_Chile_2009y2011_SAE_11feb13_5284f2200bd3e.pdf el 1 de septiembre de 2018.
- Ministerio de Salud (2013). *Guía clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento del síndrome cardiopulmonar por hantavirus*. Gobierno de Chile. Accedido en http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/HANTA_imprimir.pdf el 1 de septiembre de 2018.
- Ministerio Secretaría General De La Presidencia (2008). *Ley Núm. 20.285 Sobre Acceso A La Información Pública*. Accedido en <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=276363> el 1 de septiembre de 2018.
- Navarrete M, Hott M, Caroca J, Leyton L, Venegas N, Ismail K, Saavedra F & Otth C (2016). Correlación entre criterios clínicos y de laboratorio de casos notificados por sospecha de hantaviriosis y el resultado de la técnica de referencia. *Rev Chil Infectol* **33**, 275–281.
- Navarrete M, Saldias F, Mancilla R, Zaror L & Ferrés M (2000). Evidencia clínico epidemiológica de la existencia de síndrome pulmonar por hantavirus en Valdivia-Chile desde 1993. *Rev Chil Infectol* **17**, 233–240.
- Padula P, Edelstein A, Miguel S, López N, Rossi C & Rabinovich R (1998). Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Virology* **241**, 323–330.
- Pettersson L, Thunberg T, Rocklöv J, Klingström J, Evander M & Ahlm C (2014). Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients-implications for treatment. *Clin Microbiol Infect* **20**, 235–241.
- R Core Team (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Accedido en <https://www.R-project.org/> el 1 de septiembre de 2018.
- Ramos M, Overturf G, Crowley M, Rosenberg R & Hjelle B (2001). Infection with Sin Nombre hantavirus: clinical presentation and outcome in children and adolescents. *Pediatrics* **108**, E27–E27.
- Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, Scholz L & Carriel A (2003). Hantavirus Pulmonary Syndrome, Southern Chile. *Emerg Infect Dis* **9**, 1438–1443.
- RStudio Team (2015). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. RStudio, Inc., Boston, MA. Accedido en <http://www.rstudio.com/> el 1 de septiembre de 2018.
- Secretaría General de la Presidencia (2018). Portal de Datos Públicos. Gobierno de Chile. Accedido en <http://datos.gob.cl> el 19 de septiembre de 2018.

- Sotomayor V & Aguilera X (2000). Epidemiología de la infección humana por hantavirus en Chile. *Rev Chil Infectol* **17**, 220–232.
- Sotomayor V, Olea AM, Labraña M, Castillo C, Ortega C, Tapia M, Tomicic V, Vial P & Valdivieso F (2009). Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus: Chile-2007. *Rev Chil Infectol* **26**, 68–86.
- Toro J et al. (1998). An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* **4**, 687–694.
- Ugarte S & Espinoza J (2014). Extracorporeal Cardiopulmonary Life Support: The Experience With ECMO in Chile. Accedido en <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/extracorporeal-cardiopulmonary-life-support-the-experience-with-ecmo-in-chile> el 21 de septiembre de 2018.
- Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, Tomicic V, Graf J, Paredes L, Florenzano M, Bidart T, Cuiza A, Marco C, Hjelle B, Ye C, Hanfelt-Goade D, Vial C, Rivera JC, Delgado I, Mertz GJ & Hantavirus Study Group in Chile. (2015). A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther* **20**, 377–386.
- Vial PA, Valdivieso F, Ferrés M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, Castillo C, Díaz R, Scholz L, Cuiza A, Belmar E, Hernandez C, Martinez J, Lee SJ & Mertz GJ (2013). High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: A double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* **57**, 943–951.
- Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, Tapia M & Ferrés M (2006). Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* **12**, 1271–1273.
- Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, Pett SB, Crandall C, Milligan K & Crowley MR (2011). Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* **40**, 1334–1340.
- Wheeler DS (2015). Is the “golden age” of the “golden hour” in sepsis over? *Crit Care* **19**, 447–447

Documentación suplementaria

Tabla Suplementaria 1: Cambio porcentual anual promedio (CPAP) nacidos vivos ocurridos e inscritos (NVOI), nacidos vivos corregidos (NVC), muertes maternas (MM), tasa de natalidad (TN) en Chile, períodos 1990-2001 y 2002-2015.

| | Período 1990-2001 | | | Período 2002-2015 | | |
|-------------|-------------------|-------------|--------|-------------------|-------------|--------|
| | CPAP | IC 95% | p | CPAP | IC 95% | p |
| NVOI | -1,6 | -1,7 a -1,5 | <0,05* | 0,1 | -0,3 a 0,6 | 0,54 |
| NVC | -1,6 | -1,7 a -1,5 | <0,05* | -0,2 | -0,7 a 0,3 | 0,39 |
| MM | -8,2 | -9,6 a -6,8 | <0,05* | -0,4 | -2,3 a 1,5 | 0,86 |
| TN | -3,0 | -3,2 a -2,9 | <0,05* | -1,2 | -1,6 a -0,7 | <0,05* |

*CPAP significativamente diferente de 0 con alfa de 0,05.

Tabla Suplementaria 2: Razones de mortalidad materna^a según edad, para las primeras cinco causas de muerte materna. Chile 1990-2001.

| Edad (años) | Hipertensión arterial (O10-O16) | Aborto (O02-O07) | Enfermedades concurrentes (O99) | Sepsis puerperal (O85) | Hemorragia posparto (O72) |
|-------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------|
| 10-14 | 8,5 | 8,5 | --- | 8,5 | --- |
| 15-19 | 5,4 | 4,7 | 3,0 | 1,7 | 0,6 |
| 20-24 | 4,8 | 3,4 | 4,0 | 1,8 | 1,2 |
| 25-29 | 4,8 | 5,5 | 4,1 | 1,1 | 0,8 |
| 30-34 | 7,1 | 6,8 | 3,0 | 2,2 | 0,9 |
| 35-39 | 10,9 | 10,9 | 4,0 | 2,2 | 3,4 |
| 40-44 | 10,6 | 9,3 | 15,9 | 4,0 | 10,6 |
| 45-54 | 23,7 | --- | --- | --- | --- |

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.

^a Por 100 000 nacidos vivos ocurridos e inscritos.

Tabla Suplementaria 3: Razones de mortalidad materna^a según edad, para las primeras cinco causas de muerte materna. Chile 2002-2015

| Edad (años) | Enfermedades concurrentes (O99) | Hipertensión arterial (O10-O16) | Aborto (O02-O07) | Embarazo ectópico (O00) | Hemorragia posparto (O72) | Embolia Obstétrica (O88) |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 10-14 | 8,6 | 8,6 | --- | --- | --- | --- |
| 15-19 | 1,6 | 2,8 | 1,4 | --- | 0,2 | 0,8 |
| 20-24 | 5,1 | 2,4 | 0,7 | 0,3 | 0,3 | 0,4 |
| 25-29 | 4,2 | 4,2 | 1,3 | 0,6 | 0,6 | 0,4 |
| 30-34 | 4,9 | 4,4 | 1,0 | 1,5 | 0,8 | 1,0 |
| 35-39 | 8,8 | 7,1 | 1,6 | 2,5 | 1,1 | 1,2 |
| 40-44 | 17,9 | 10,0 | 1,0 | --- | 5,0 | 0,8 |
| 45-54 | 100,1 | --- | 40,0 | --- | --- | --- |

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.

^a Por 100 000 nacidos vivos ocurridos e inscritos.