

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS PARA SÍNDROME CARDIO-PULMONAR Y MUERTE POR HANTAVIRUS ANDES SUR: ESTUDIO DE COHORTE EN SAN CARLOS DE BARILOCHE Y SU ZONA DE INFLUENCIA SANITARIA

FERNANDO TORTOSA¹⁻³, GABRIELA CARRASCO², DIANELA GALLARDO³, DANA PRANDI³, VÍCTOR PARODI³, GERMÁN SANTAMARÍA³, MARTÍN RAGUSA⁴, CAMILA VOLIJ⁵, ARIEL IZCOVICH⁶

¹Universidad Nacional de Río Negro, ²Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, ³Hospital Área Programa Bariloche Dr. Ramón Carrillo, Bariloche, Río Negro, ⁴Hospital Fernández, Buenos Aires, ⁵Hospital Italiano de Buenos Aires ⁶Hospital Alemán de Buenos Aires, Argentina

Resumen Las infecciones por hantavirus, ocurren a través de la inhalación de aerosoles provenientes de excretas de roedores infectados. Estos virus causan síndrome cardiopulmonar en el caso de la variante Andes Sur, con una mortalidad que puede alcanzar el 50%. Se presenta como casos esporádicos o en pequeños conglomerados, en los que predomina el contagio interhumano. En este estudio observacional de tipo cohorte histórica, en personas infectadas con hantavirus Andes Sur durante los años 2009 a 2019 que fueron asistidas en el subsector público de salud de San Carlos de Bariloche (Argentina), se buscó identificar factores que pudieran predecir mala evolución (síndrome cardiopulmonar y muerte). Para ello se caracterizó el riesgo para cada una de las variables y, para obtener información clave sobre las relaciones entre las mismas, se aplicó además un análisis de correspondencias múltiples. Durante el período de estudio, 38 personas fueron incluidas. La edad media fue de 35 años. Se sospechó contagio de persona a persona en 10/38 (26.8%) casos. El 21.1% (8/28) tuvo al momento del diagnóstico un síndrome pulmonar por hantavirus. Mientras que, 55.3% (21/38) lo desarrolló durante su evolución y 44.7% (17/38) de los infectados fallecieron durante la internación. La edad mayor a 15 años y la plaquetopenia, se asociaron con un mayor riesgo de progresión clínica, mientras que las formas de leves o las personas asintomáticas, el contagio persona a persona o durante un brote epidemiológico, se asociaron con un menor riesgo de muerte.

Palabras clave: hantavirus, Andes Sur, síndrome pulmonar por hantavirus, pronóstico, análisis de correspondencias múltiples, Argentina

Abstract *Identification of prognostic factors for cardio-pulmonary syndrome and death from hantavirus Andes Sur: cohort study in San Carlos de Bariloche and health influence area.* Hantavirus infections occur through the inhalation of aerosols from the excreta of infected rodents. These viruses cause a cardiopulmonary syndrome in the case of the Andes Sur variant, with a mortality that can reach 50%. It occurs in sporadic cases or in small clusters, in which interhuman contagion predominates. In this historical cohort-type observational study, in people infected with Andes Sur hantavirus during the years 2009 to 2019 who was assisted in the public health subsector of San Carlos de Bariloche (Argentina), it was sought to identify factors that could predict poor evolution (cardiopulmonary syndrome and death). For this, the risk for each of the variables was characterized and, to obtain key information about the relationships between them, a multiple correspondence analysis was also applied. During the study period, 38 people were included. The mean age was 35 years. Person-to-person contagion was suspected in 10/38 (26.8%) cases. 21.1% (8/28) presented a hantavirus pulmonary syndrome at the time of diagnosis, while 55.3% (21/38) developed it during their evolution, and 44.7% (17/38) of those infected died during hospitalization. Age over 15 years and thrombocytopenia were associated with a higher risk of clinical progression, while mild forms or asymptomatic people, person-to-person transmission, or during an epidemiological outbreak, were associated with a lower risk of death.

Key words: hantavirus, Andes Sur, hantavirus pulmonary syndrome, prognosis, multiple correspondence analysis, Argentina

PUNTOS CLAVE

- La certeza en la predicción de distintos factores pronósticos en personas infectadas con hantavirus Andes Sur no se encontraba bien definida.
- En esta cohorte, identificamos factores pronósticos registrados al momento de la presentación clínica, como el sexo femenino, la edad, la gravedad al momento de la presentación clínica y los casos esporádicos. Utilizamos un enfoque novedoso de valoración del riesgo que permite una mejor comprensión de la capacidad de predicción de estos factores pronósticos identificados y podrían ser de utilidad en la toma de decisiones y el punto de partida para nuevas líneas de investigación.

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 *Oligoryzomys 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^{1, 2}.

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 (SPH) en América con una mortalidad que puede alcanzar el 50%^{3, 4}.

Esta enfermedad se presenta en nuestra región frecuentemente como casos esporádicos o en pequeños conglomerados, 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 otro más reciente, con epicentro en Epuyén (Comarca Andina, Provincia de Chubut) con 34 casos y 11 muertes^{5, 6}.

A pesar de los avances en métodos diagnósticos, no hay a la fecha tratamiento específico para esta infección.

La detección precoz de aquellos pacientes que podrían desarrollar un síndrome cardiopulmonar por hantavirus o incluso morir, es crucial para iniciar en forma temprana el control y seguimiento. Por otro lado, el gran desafío es contar con la capacidad de predecir o pronosticar en forma precoz esta evolución, dado que, por las características de rápida progresión, una vez instaurado el SPH, no permite la derivación de estos pacientes que evolucionan al shock refractario y muerte. Detectar el grupo de personas infectadas que tienen mayor probabilidad de desarrollar SPH y muerte es esencial para poder derivar en forma precoz a un centro con unidad de cuidados intensivos entrenados en el manejo del SPH que incluya el uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

Luego de la fase prodrómica, una vez detectado o confirmado el caso, existe incertidumbre en relación a los

factores que podrían predecir la evolución hacia formas graves, y (como se ha visto en la experiencia de anteriores brotes de esta enfermedad en la región) esta progresión puede ser rápida y difícil de predecir⁷.

Decidir entonces sobre aquellos casos confirmados que deberían ser derivados a un centro que posea ECMO es una tarea difícil y en muchas ocasiones esta evolución es tórpida y acelerada hacia formas graves de la enfermedad, que hacen imposible su derivación a un centro acorde con sus necesidades.

El resultado es, de este modo, una enfermedad de baja prevalencia con una alta mortalidad, lo que dificulta el desarrollo de *scores* pronósticos, habitualmente pensados para grandes cohortes de personas.

Aunque se han propuesto múltiples factores pronósticos y algunos son aceptados como “establecidos” por la comunidad científica, como, por ejemplo, el bajo recuento de plaquetas, la capacidad de predicción de la mayoría de estos posibles factores no se ha evaluado adecuadamente y sigue siendo incierta^{8, 9}.

El objetivo del presente trabajo fue identificar los factores pronósticos para mala evolución en personas infectadas con hantavirus Andes Sur y estimar la certeza en la predicción de cada uno de estos factores y como se relacionan con el desarrollo de síndrome pulmonar por hantavirus y muerte.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio analítico, observacional de tipo cohorte histórica. Este estudio se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la “Declaración de la Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*): directrices para la comunicación de estudios observacionales”¹⁰. Los casos de infección por hantavirus Andes Sur, correspondieron a los captados en el área de influencia sanitaria de San Carlos de Bariloche, El Bolsón y áreas de influencia en pacientes derivados hacia el Hospital Área Programa Bariloche “Ramón Carrillo” de la ciudad de San Carlos de Bariloche con diagnóstico de infección por hantavirus.

El protocolo del presente estudio fue valorado y aprobado por el comité hospitalario y provincial de ética en la investigación en salud y el comité provincial de evaluación de proyectos (CEEPISH Río Negro).

El período para la inclusión de pacientes comprendió desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre del año 2019.

Los pacientes captados y derivados, fueron registrados por el equipo de epidemiología local (donde se inició el seguimiento) desde el momento de la sospecha clínica y la realización del método diagnóstico y de confirmación (IgM en dos muestras separadas por 5 días y PCR-RT). Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados por método de ELISA para IgM y posteriormente confirmados con prueba de PCR *real time*. El equipo de epidemiología recolectó los datos en forma prospectiva, que fueron plasmados en las fichas epidemiológicas de seguimiento y comprendieron parámetros clínicos y de laboratorio, requeridos para valorar la evolución clínica de los pacientes y realizados en forma rutinaria de acuerdo con el protocolo local de seguimiento clínico.

El período de seguimiento de cada paciente incluyó desde dicho momento, hasta los 3 meses luego del alta de internación y en algunos casos por un período superior a los 12 meses.

Las variables de evolución fueron las consideradas en la primera muestra realizada en condiciones basales (al momento de la sospecha clínica y/o confirmación serológica de infección por hantavirus) e incluyeron variables generales como edad, sexo; gravedad al momento de la presentación, sospecha de contagio interhumano, caso ocurrido en contexto de brote epidemiológico; parámetros del examen físico como signos vitales, presión arterial en reposo, frecuencia respiratoria, saturación arterial de oxígeno por oximetría de pulso y por gasometría arterial; parámetros de laboratorio como lactato sérico, hematócrito, recuento de glóbulos blancos y plaquetas, hepatograma, y parámetros de coagulación.

Los desenlaces valorados fueron dos: la ocurrencia de síndrome pulmonar por hantavirus y la muerte durante el período de internación (60 días) o relacionado con la misma durante un período mayor. Se reportó la media del tiempo de seguimiento de los pacientes. Mortalidad: en pacientes agudos se registró la mortalidad hasta los treinta días post diagnóstico. Síndrome pulmonar por hantavirus: para el análisis de la gravedad de la enfermedad se definió como paciente con enfermedad grave, la presencia de insuficiencia respiratoria, confirmada por gasometría, la necesidad de ventilación mecánica y/o la presencia de shock (hipotensión arterial y uso de fármacos vasoactivos). Enfermedad leve correspondió a aquellos que presentaron una enfermedad caracterizada solo por síntomas prodrómicos y sin insuficiencia respiratoria. Para la descripción de la población se utilizaron proporciones, media, desvío estándar, mediana (con sus intervalos de confianza al 95%).

Para una mejor estimación del riesgo, las variables fueron dicotomizadas. El método distributivo aplicado para datos asimétricos permite a los investigadores proporcionar estimaciones tanto continuas como dicotomizadas sin perder información ni precisión. Esto tiene el efecto de proporcionar una comprensión práctica de la diferencia de medias en términos de proporciones¹¹.

Para el análisis de riesgos asociados entre cada variable y los desenlaces de interés, (comparaciones cabeza a cabeza) se utilizó una medida de riesgo relativo, como el *odds ratio* (OR) junto con sus respectivos intervalos de confianza (IC95%) y además se calculó el riesgo absoluto (RA) asociado con cada variable y los desenlaces y la diferencia de riesgo absoluto (DRA), expresados en porcentaje (%).

Con los datos cuantitativos se realizó un análisis bivariado utilizando la prueba de chi-cuadrado, con el objetivo de analizar la independencia de las variables e identificar aquellas que tuvieran una asociación estadísticamente significativa¹². Cuando al menos un valor esperado (fila total*columna total/gran total) fue menor que 5 se realizó el test exacto de Fisher¹³.

A partir de esta selección se realizó un Análisis de Correspondencias Múltiples, para evaluar la relación existente entre todas las variables en el contexto de un solo fenómeno de interés (pacientes que padecieron hantavirus)¹⁴. Este tipo de análisis estudia distintas agrupaciones de variables en diferentes dimensiones, explorando su asociación estadística y cómo se relacionan entre sí¹⁴.

Con respecto al análisis descriptivo, se mencionó que para investigar la presencia de asociación se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson. Esta prueba no proporciona información sobre cuáles son las asociaciones individuales significativas entre los pares fila-columna de la matriz de datos, es decir, no describe cómo se construye la asociación. Este trabajo complementa el análisis bivariado, con la utilización de un análisis de correspondencias múltiples, que muestra cómo se

relacionan las variables, complementando la determinación de una asociación significativa¹⁵.

Esta es una técnica que revela patrones en conjuntos de datos complejos, se utiliza para representar y modelar conjuntos de datos como "nubes" de puntos en un espacio euclidiano multidimensional. Describe de este modo, patrones en forma geométrica, al ubicar cada variable o unidad de análisis como un punto en un espacio de baja dimensión^{16,17}. Los resultados se interpretan sobre la base de las posiciones relativas de los puntos y su distribución a lo largo de las dimensiones. A medida que las categorías alcanzan mayor similitud en su distribución, más cercanas (distancia entre puntos) están representadas en el espacio.^{17,18}

Se efectuó además un análisis de sensibilidad de acuerdo a la presentación clínica de ingreso (riesgo basal) tomando en cuenta: paciente asintomático, síntomas prodrómicos, SPH y SPH grave (siempre al momento de la presentación).

El análisis estadístico se realizó con el programa R, *RS-tudio*, versión 1.3.1073

Resultados

Durante el período de estudio, un total de 38 personas fueron incluidas, siendo la duración promedio de seguimiento de 120 días. El 84.2% (32/38) de la población fue de sexo masculino. La edad media fue de 35 años (DS 3, IC95% 29-41), siendo un 86.8% (33/38) mayor de 15 años. En relación con la forma de presentación, un 73.7% (28/38) había tenido una duración de los síntomas de más de 5 días al momento del diagnóstico. Por otro lado, se sospechó contagio de persona a persona en el 26.8% de los casos (10/38), mientras que 84.2% de los contagios (32/38) ocurrieron fuera del contexto de un brote epidemiológico. Once personas, un 28.9% (IC95% 15.8-44.7%) se presentaron con síntomas leves, sin alteraciones hematológicas o bioquímicas, mientras que 8 personas, el 21.1% (IC95% 7.9-34.2%) se presentaron como un síndrome pulmonar por hantavirus. En relación con la evolución clínica, 44.7% (17/38) desarrollaron un síndrome cardiopulmonar por hantavirus, mientras que el 55.3% (21/38) fallecieron durante la internación. El resto de las características clínicas al momento del diagnóstico, se presentan en la Tabla 1.

En la valoración del riesgo relativo y absoluto (DR%: diferencia de riesgo absoluto en %) relacionado con cada factor pronóstico identificado, aumentaron la mortalidad: la edad mayor de 15 años (17 eventos sobre 33 personas) con una diferencia de riesgo de 42.4% en el aumento en la mortalidad en comparación con el grupo de menores de 15 años, donde no hubo eventos sobre 5 personas infectadas (OR 10.6, IC95% 0.53 a 210, p 0.08) y el recuento de plaquetas menor de 100 000, donde hubo 13 eventos sobre 23 personas frente a 3 eventos sobre 12 personas en quienes no presentaron este factor (DR 31.5% más mortalidad; OR 3.9, IC95% 0.83-18.3, p = 0.07). En relación con la forma de presentación, se observó una disminución de la mortalidad en quienes se sospechó contagio persona a persona, donde hubo una muerte

TABLA 1.– Características basales y evolutivas de 38 pacientes infectados con hantavirus Andes Sur

Factor	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Grupo de edad		
Mayor a 15 años	33	86.8
Menor a 15 años	5	13.2
Sexo femenino	6	15.8
Sospecha de contagio interhumano	10	26.3
Duración del pródromo mayor a 5 días	28	73.7
Contagio en el contexto de brote epidemiológico	6	15.8
Hipotensión arterial*	9	36.0
Alteración de la PAFI†	7	53.8
Elevación del hematocrito (> 42)	25	71.4
Leucopenia	6	17.1
Plaquetas < 100 000 mm ³	23	65.7
Elevación de LDH (UI/l)‡	26	86.7
Acidosis metabólica	4	20.0
Elevación de AST § (UI/l)	7	21.2
Creatinina > 1.2 mg/dl	15	45.5
Recibió ribavirina	5	13.2
Desarrollo de síndrome pulmonar por hantavirus	21	55.3
Mortalidad	17	44.7

PAFI: presión alveolar/fracción inspirada de oxígeno en sangre arterial ‡ LDH: láctico deshidrogenasa; § AST: aspartato aminotransferasa

*Definida como presión arterial media (PAM) menos a 80 mmHg†

sobre 10 personas que presentaron este factor, frente a 16 eventos sobre 28 personas que no lo presentaron, lo que significa una DR de 47.5% menor mortalidad en el grupo contagio persona a persona (OR 0.08, IC95% 0.01-0.75, $p = 0.01$). Se observó además una reducción en la mortalidad en aquellas personas en quienes su forma de presentación clínica ocurrió con síntomas leves o bien fueron asintomáticos al momento del diagnóstico (DR 51.3% menor mortalidad, OR 0.02, IC 95% 0.01-0.5, $p = 0.003$) y en quienes recibieron ribavirina (DR 49.4% menor, OR 0.02, IC95% 0.001-10.44, $p = 0.03$). Más información acerca del efecto de los factores pronósticos sobre la mortalidad, se presenta en Tabla 2a.

En relación con el síndrome pulmonar por hantavirus, mostraron aumentar la progresión hacia esta forma evolutiva grave, el grupo de edad mayor de 15 años, con 54.5% de aumento en la progresión a síndrome pulmonar por hantavirus (OR 17.5, IC95% 0.88-349, $p = 0.02$). Por su parte, los factores pronósticos que se asociaron con la disminución de la progresión fueron el contagio producido en el contexto de un brote epidemiológico (DR 45.8% menos progresión, OR 0.12, IC95% 0.01-1.15, $p = 0.04$), el contagio con sospecha de transmisión de persona a persona, con una DR de 58% en la progresión a SPH entre

ambos grupos (OR 0.05, IC95% 0.006-0.48, $p = 0.002$) y el uso de ribavirina (DR 61.9% menor progresión, OR 0.01, IC95% 0.0001-6.36). Más información sobre la relación entre los factores pronósticos evaluados y la progresión hacia síndrome pulmonar por hantavirus, se presenta en la Tabla 2b.

En los resultados del análisis bivariado, (prueba de chi cuadrado), observamos que las variables con asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) fueron: edad mayor o menor a 15 años, contagio en contexto de brote epidemiológico, contagio interhumano, la gravedad de la enfermedad, la elevación de la creatinina plasmática (>1.2 g/dl) y que los pacientes hayan recibido ribavirina como tratamiento. Más información sobre la asociación entre variables y los desenlaces de interés, se presenta en las Tablas 2a y 2b.

Con los resultados de las comparaciones “cabeza a cabeza” se realizó un análisis de correspondencias múltiples. Se estudiaron las dos primeras dimensiones (Fig. 1) debido a que explicaron el 52.4 % de la inercia de los datos. En primera instancia se observan dos grandes divisiones, un grupo pequeño de variables en el margen derecho y otro más poblado en el margen izquierdo. A su vez el grupo del sector izquierdo puede dividirse en dos

TABLA 2a.– Factores pronósticos para muerte por hantavirus Andes Sur

Factor			Mortalidad		Odds ratio (95%CI)	p
	Eventos en el grupo SIN el factor	Eventos en el grupo CON el factor	Riesgo sin el factor*	Riesgo con el factor*		
Edad†	0/5	17/33	0% 42.4% de aumento en la mortalidad. Entre un más y 71.8% más	51.5% 12.9% más	10.6 (0.53-210)	0.08
Sexo Femenino	15/32	2/6	46.9% 13.5% de disminución en la mortalidad. Entre un 27.9% menos y 55% más	33.3% 55% más	0.56 (0.09-3.54)	0.44
Prodromo‡	15/28	2/10	53.7% 33.6% de disminución en la mortalidad. Entre un 2.6% menos y 64.5% menos	20% 64.5% menos	0.21 (0.04-1.2)	0.07
Brote epidémico§	16/32	*1/6	50% 33.3% de disminución en la mortalidad. Entre un 67.8% menos y 1.15% más	16.7% 1.15% más	0.20 (0.02-1.9)	0.14
Contagio inter- humano**	16/28	*1/10	57.1% 47.1% de disminución en la mortalidad. Entre un 21% menos y 73.2% menos	10% 73.2% menos	0.08 (0.01-0.75)	0.01
Gravedad en la presentación inicial						
Asintomáticos o síntomas leves en la presentación inicial	*11/21	0/17	52.4% 51.3% de disminución en la mortalidad. Entre un menos y 72.2% menos	0% 26.7% menos	0.02 (0.01-0.5)	0.003
Parámetros clínicos						
Disminución de la presión arterial media (TAM)††	*6/16	*3/9	37.5% 4.2% de disminución en la mortalidad. Entre un 43% menos y 34% más	33.3% 34% más	0.83 (0.15-4.64)	0.59
Disminución de la oxigenación arterial‡‡	*1/6	*3/7	16.7% 26.2% de aumento en la mortalidad. Entre un menos y 73% más	43,0% 21.1% más	3.75 (0.27-51)	0.43
Parámetros de laboratorio						
Elevación del hematocrito §§	*4/10	*12/25	40% 8% de aumento en la mortalidad. Entre un 28% menos y 44.1% más	48% 44.1% más	1.38 (0.31-6.14)	0.48
Leucopenia***	13/29	*3/6	44.8% 5.2% de aumento en la mortalidad. Entre un 38.7% menos y 49.1% más	50% 49.1% más	1.23 (0.21-7.15)	0.58
Leucocitosis†††	*11/23	*5/12	42% 6.1% de disminución en la mortalidad. Entre un 40.7% menos y 28% más	47.8% 28% más	0.78 (0.19-3.19)	0.50
Plaquetopenia‡‡‡	*3/12	13/23	25% 31.5% de aumento en la mortalidad. Entre un 26% menos y 63% más	56.5% 63% más	3.9 (0.83-18.3)	0.07
LDH elevada§§§	*2/4	*10/26	50% 11.5% de disminución en la mortalidad. Entre un 64% menos y 41% más	38.5% 41% más	0.63 (0.07-5.1)	0.53

(continúa)

(continuación)

Factor	Eventos		Mortalidad		Odds ratio (95%CI)	p
	SIN el factor	CON el factor	Riesgo sin el factor*	Riesgo con el factor*		
AST elevada****	*12/26	*4/7	46.2% 11% de aumento en la mortalidad. Entre un 30.3% menos y 52% más	57.1%	1.55 (0.28-8.4)	0.46
ALT elevada††††	*13/20	*3/4	65% 10.1% de aumento en la mortalidad. Entre un 37.3% menos y 57.3% más	75%	1.62 (0.14-18.6)	0.59
Creatinina elevada‡‡‡‡	*8/18	*7/15	44.4% 2.2% de aumento en la mortalidad. Entre un 32% menos y 36% más	46.7%	1.09 (0.27-4.3)	0.049

* debajo del riesgo indicado con y sin el factor, se encuentra la diferencia de riesgo y el intervalo de confianza 95% para esa estimación, en relación con el odds ratio correspondiente.

† Edad mayor a 15 años; ‡ Síntomas prodrómicos mayores a 5 días; § Contagio en contexto de brote epidémico; ** Sospecha de contagio persona-persona; †† Tensión arterial media TAM < 80 mmHg; ‡‡ PAFI < 300; §§ Hcto > 42; *** Rcto de glóbulos blancos < 4000/mm³; ††† Rcto de glóbulos blancos > 10 000/mm³; ‡‡‡ Rcto de plaquetas < 100 000/mm³; §§§ Valor de LDH > 300 U/L; **** Valor de AST > 150 U/L; †††† Valor de ALT > 150 U/L; ‡‡‡‡ Valor de creatinina > 1.2 g/dL

TABLA 2b.– Factores pronósticos para progresión por hantavirus Andes Sur

Factor	Eventos		Progresión a síndrome pulmonar por hantavirus		Odds ratio (95%CI)	p
	SIN el factor	CON el factor	Riesgo sin el factor*	Riesgo con el factor*		
Factores socio-demográficos						
Edad†	0/5	21/33	0% 54.5% de aumento en la progresión. Entre un 25.4% más y 83.6% más	63.6%	17.5 (0.88-349)	0.02
Sexo Femenino	19/32	2/6	59.4% 26% de disminución en la progresión. Entre un 67.4% menos y 15.3% más	33.3%	0.34 (0.05-2.15)	0.23
Prodromo‡	17/28	4/10	60.7% 20% de disminución en la progresión. Entre un 56% menos y 14% más	40%	0.43 (0.1-1.9)	0.22
Brote epidémico§	20/32	1/6	62.5% 45.8% de disminución en la progresión. Entre un 11.6% menos y 80% menos	16.7%	0.12 (0.01-1.15)	0.05
Contagio inter-humano**	1/10	19/28	68% 58% de disminución en la progresión. Entre un 32.4% menos y 83.2% menos	10%	0.05 (0.006-0.48)	0.002
Gravedad en la presentación inicial						
Asintomáticos o síntomas leves en la presentación inicial	13/21	2/11	61.9% 43.7% de disminución en la progresión. Entre un 12.9% menos y 74.5% menos	18.2%	0.14 (0.02-0.8)	0.02

(continúa)

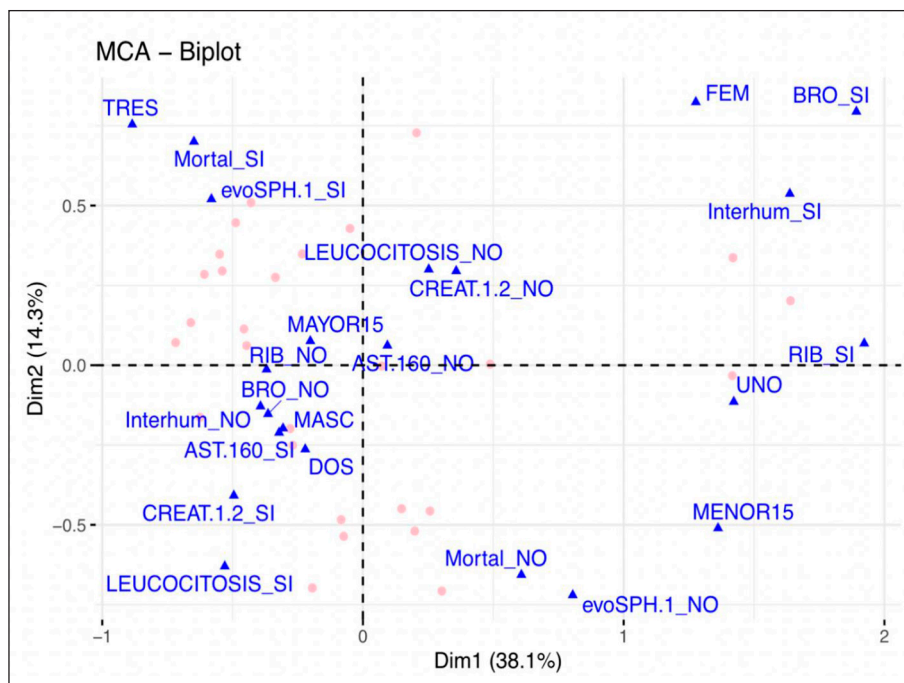
(continuación)

Factor	Progresión a síndrome pulmonar por hantavirus					p
	Eventos en el grupo SIN el factor	Eventos en el grupo CON el factor	Riesgo sin el factor*	Riesgo con el factor*	Odds ratio (95%CI)	
Parámetros clínicos						
Disminución de la presión arterial media (TAM)††	9/16	4/9	56.2% 11.8% de disminución en la progresión. Entre un 52.4% menos y 28% más	44.4% 23.8% de aumento en la progresión. Entre un 28.8% menos y 76.4% más	0.62 (0.12-3.2)	0.44
Disminución de la oxigenación arterial ‡‡	2/6	4/7	33.3% 23.8% de aumento en la progresión. Entre un 28.8% menos y 76.4% más	57.1% 28.8% de aumento en la progresión. Entre un 28.8% menos y 76.4% más	2.66 (0.27-25.6)	0.38
Parámetros de laboratorio						
Elevación del hematocrito§§	4/10	16/25	40% 24% de aumento en la progresión. Entre un 11.7% menos y 59.7% más	64% 59.7% de aumento en la progresión. Entre un 11.7% menos y 59.7% más	2.66 (0.59-12)	0.18
Leucopenia***	15/29	5/6	51.7% 31.6% de aumento en la progresión. Entre un 3.3% menos y 66.5% más	83.3% 66.5% de aumento en la progresión. Entre un 3.3% menos y 66.5% más	4.6 (0.48-45)	0.16
Leucocitosis†††	13/23	7/12	56.5% 1.8% de disminución en la progresión. Entre un 32.6% menos y 36.2% más	58.3% 36.2% de disminución en la progresión. Entre un 32.6% menos y 36.2% más	1.08 (0.26-4.4)	0.60
Plaquetopenia‡‡‡	6/12	14/23	50% 10.9% de aumento en la progresión. Entre un 23.7% menos y 45.5% más	60.9% 45.5% de aumento en la progresión. Entre un 23.7% menos y 45.5% más	1.55 (0.38-6.36)	0.06
LDH elevada§§§	3/4	13/26	50% 25% de disminución en la progresión. Entre un 71.6% menos y 21.6% más	75% 71.6% de disminución en la progresión. Entre un 71.6% menos y 21.6% más	0.33 (0.03-3.6)	0.35
AST elevada****	15/26	4/7	57.7% 0.55% de disminución en la progresión. Entre un 41.8% menos y 40.7% más	57.1% 40.7% de disminución en la progresión. Entre un 41.8% menos y 40.7% más	0.98 (0.18-5.3)	0.65
ALT elevada††††	17/20	3/4	85% 10% de disminución en la progresión. Entre un 55.2% menos y 35.2% más	75% 35.2% de disminución en la progresión. Entre un 55.2% menos y 35.2% más	1.62 (0.14-18.6)	0.54
Creatinina elevada‡‡‡‡	10/18	9/15	55.6% 4.4% de aumento en la progresión. Entre un 29.3% menos y 38.2% más	60% 38.2% de aumento en la progresión. Entre un 29.3% menos y 38.2% más	1.09 (0.27-4.3)	0.049

* debajo del riesgo indicado con y sin el factor, se encuentra la diferencia de riesgo y el intervalo de confianza 95% para esa estimación, en relación con el odds ratio correspondiente.

† Edad mayor a 15 años; ‡ Síntomas prodrómicos mayores a 5 días; § Contagio en contexto de brote epidémico; ** Sospecha de contagio persona-persona; †† Tensión arterial media TAM < 80 mmHg; ‡‡ PAFI < 300; §§ Hcto > 42; *** Rcto de glóbulos blancos < 4000/mm³; ††† Rcto de glóbulos blancos > 10 000/mm³; ‡‡‡ Rcto de plaquetas < 100 000/mm³; §§§ Valor de LDH > 300 U/L; **** Valor de AST > 150 U/L; †††† Valor de ALT > 150 U/L; ‡‡‡‡ Valor de creatinina > 1.2 g/dL

Fig. 1.— Análisis de correspondencias múltiple entre probables predictores de mala evolución, desarrollo de síndrome pulmonar y muerte en infectados por hantavirus Andes Sur.



El análisis de correspondencias múltiples o MCA es una técnica de reducción de dimensiones, para visualizar una nube de puntos multidimensional en dos dimensiones, donde es posible visualizar la posición relativa de unos puntos determinados. Este traslado se hace respetando al máximo las posiciones relativas de los puntos en la nube original. En la parte derecha del gráfico se agrupan las variables relacionadas con menor mortalidad y menor evolución a síndrome pulmonar por hantavirus, como la edad menor a 15 años, la forma de presentación asintomática o con síntomas leves, el sexo femenino, el contagio en contexto de brote y el contagio persona a persona. En la parte izquierda se agrupan las variables relacionadas con mayor mortalidad y evolución a síndrome pulmonar por hantavirus y como la presentación con síntomas graves o alteraciones del laboratorio, la edad mayor a 15 años y no haber recibido ribavirina.

* DIM 1: dimensión 1; †DIM 2: dimensión 2; ‡ Mortal_NO: Proporción de personas que sobrevivieron la enfermedad; § evoSPH.1_NO.; **UNO FEM **; †† BRO_SI; §§ Interhum_SI; ‡‡ Mortal_SI; ***evoSPH.1_SI; ††† TRES; ‡‡‡ MAYOR15; §§§ MCA: análisis de correspondencia múltiple (multiple correspondence analysis)

subgrupos en el segundo y tercer cuadrante. Se hizo una caracterización en función de la gravedad de la presentación inicial (personas asintomáticas o con síntomas leves y presencia de alteraciones de parámetros bioquímicos y síndrome pulmonar por hantavirus). El grupo de la derecha (UNO), que tuvo menor progresión a síndrome pulmonar por hantavirus y muerte, está más relacionado con el contagio persona a persona y con que el contagio se haya producido en contexto de un brote epidemiológico. También observamos correspondencia con el sexo femenino, con el grupo de edad de menores de 15 años y con haber recibido ribavirina. El grupo de la izquierda, en el cuadrante superior fue el de peor evolución (mayor progresión a síndrome pulmonar por hantavirus o muerte). En la Figura 1 se visualiza una mayor asociación o correspondencia entre aquellas personas cuya presentación fue sintomática con síntomas graves, con mayor mortalidad y

evolución a SPH. En este grupo de variables encontramos correspondencia con las personas mayores de 15 años y con aquellos que no recibieron ribavirina.

Las variables de los grupos UNO y TRES se encuentran más cerca a los extremos, esto indica que son modalidades menos frecuentes.

El subgrupo inferior tuvo una evolución algo más favorable, con presentación sintomática sin síntomas graves, relacionándose con el sexo masculino. El aumento de AST, la creatinina plasmática y la presencia de leucocitosis parecerían estar más relacionados con menor mortalidad.

Discusión

Esta cohorte histórica, que incluyó además algunas de las personas infectadas durante el último brote de la región,

es la primera publicación de este tipo en los últimos diez años, en relación con la valoración del riesgo en esta infección endémica¹⁹. En ella se realizó un abordaje y análisis del riesgo, que incluyó el uso de estimaciones relativas y absolutas para identificar las variables relacionadas con mala progresión clínica en personas infectadas por hantavirus Andes Sur en la ciudad de San Carlos de Bariloche y su zona de influencia sanitaria durante una década (2009-2019). Además, se utilizó el análisis de múltiples correspondencias (asociaciones) para identificar en forma subjetiva el grupo de variables que podrían operar como probables factores pronósticos y su relación con los desenlaces de evolución. Este tipo de análisis, es utilizado para identificar como se relacionan, asocian o corresponden distintos factores o grupos de factores entre sí en distintas áreas del conocimiento y la salud²⁰⁻²².

En forma similar a otras cohortes que incluyeron personas infectadas con hantavirus Andes Sur y siguieron su evolución, observamos en su mayoría personas adultas jóvenes, quienes en casi la mitad de los casos progresaron rápidamente hacia formas graves y más de la mitad fallecieron dentro de los 30 días^{9,23,24}. La excepción, podemos encontrarla en algunas series de pacientes, como en el trabajo realizado por Vial y col.⁸ donde falleció menos del 20% de la población diagnosticada, debido a que fueron derivados en forma temprana, en todos los casos, a un centro especializado. Es importante destacar que la confirmación de contagio persona a persona ocurrió en cerca de 25% de infectados en esta cohorte, en forma similar a lo descrito previamente para esta infección²⁵⁻²⁷.

Pudimos identificar factores pronósticos que se asociaron con mala evolución clínica, de modo similar a lo descrito en otras cohortes, como la edad mayor a 15 años o la presencia de recuento de plaquetas disminuido durante la valoración inicial^{25,28, 29}. Por otra parte, identificamos nuevos factores que se asociaron con una mejor evolución, como aquellas personas infectadas que presentaron síntomas leves o fueron asintomáticos. También se asoció con una menor progresión a síndrome pulmonar por hantavirus y muerte, que el contagio se haya producido por contacto persona a persona o que se haya producido en el contexto de un brote epidemiológico. A pesar de que el uso de ribavirina se asoció con mejor evolución, todas las personas que la recibieron presentaron síntomas leves o fueron asintomáticas, debido a que fueron detectadas precozmente por ser contactos estrechos de un caso positivo o como casos esporádicos, pero con síntomas de la fase prodrómica. Es probable entonces, que exista un sesgo de selección en relación con la presencia de esta asociación, dado que el diseño del presente estudio no es el apropiado para valorar la eficacia de una intervención terapéutica.

Una de las limitaciones principales de nuestro estudio, se relaciona con el pequeño tamaño de la muestra, que responde a la naturaleza propia de la enfermedad, con

una incidencia de 1 caso cada 100 000 habitantes por año en la región y con evolución característica como endémica con transmisión ambiental y en pequeños brotes epidémicos, donde predomina el contagio persona a persona⁵. Un estudio³⁰ que valoró la prevalencia y distribución de la reactividad serológica para hantavirus (anticuerpos contra virus ANDES) de población humana expuesta a adquirir la infección y de roedores capturados, observó que se han detectado diferencias en los valores de prevalencia obtenidos en la región andina (<1%)³¹ y en el noroeste, demostrados por otras observaciones (5.1%)³². En Argentina se pueden describir 3 perfiles de incidencia de casos y de prevalencia serológica: i) la región surandina con escasa infección asintomática u oligosintomática (<1%) y clara expresión clínica,²⁹ ii) la región central con baja o moderada presencia de infección asintomática u oligosintomática y expresión clínica³⁰, y iii) la región del noroeste con elevada presencia de infección asintomática u oligosintomática,³⁰ y algunas regiones con aparente ausencia de expresión clínica en comunidades de aborígenes con intensa actividad migratoria³².

Por otra parte, la pérdida de alrededor de un 10% de los casos, principalmente a causa de que fueron recibidos y derivados desde el subsector de salud privado, y en forma secundaria por la presencia de datos faltantes en los casos registrados y contagios producidos en la región, y que regresaron a sus lugares de origen. Cabe mencionar que los datos faltantes son mucho más comunes en los estudios retrospectivos, en los que los datos recopilados de forma rutinaria son posteriormente utilizados para un propósito diferente³³.

Con respecto al análisis descriptivo, se mencionó que para investigar la presencia de asociación se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson y el test de Fisher en el caso que fuera necesario. Esta prueba no proporciona información sobre cuáles son las asociaciones individuales significativas entre los pares fila-columna de la matriz de datos, es decir, no describe cómo se construye la asociación. Este trabajo complementa el análisis bivariado, con la utilización de un análisis de correspondencias múltiples, que muestra cómo se relacionan las variables, complementando la determinación de una asociación significativa. Aunque se utiliza principalmente como una técnica exploratoria, puede ser particularmente poderosa, ya que “descubre” agrupaciones de categorías variables en los espacios dimensionales, proporcionando información clave sobre las relaciones entre categorías (es decir, tratamiento multivariado de los datos a través de la consideración simultánea de múltiples variables categóricas), sin necesidad de cumplir con requisitos de supuestos como los requeridos en otras técnicas¹⁵.

Estos hallazgos en conjunto constituyen un punto de partida para mejorar la certeza en la capacidad de predicción de estos factores pronósticos identificados, a través de una revisión sistemática de estudios de pronóstico

en personas infectadas por hantavirus y de este modo poder aplicar esta información en *scores* que, una vez implementados, podrían ser de utilidad para predecir la evolución clínica y ser aplicados en la toma de decisiones.

Agradecimientos: Agradecemos a Dianella Gallardo y al equipo de epidemiología de la IV zona sanitaria, que, a través de su incansable trabajo en terreno sostenido durante los años, ha hecho posible la detección y el seguimiento de las personas afectadas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerging Infectious Diseases* 2015; 21: 562-8.
- Cantoni G, Lazaro M, Resa A, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 191-6.
- Figueiredo LTM, Souza WM de, Ferrés M, et al. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Research* 2014; 187: 43-54.
- Levy DL. Hantavirus pulmonary syndrome. Outbreak of a new disease caused by a new virus. *Postgraduate Medicine* 1995; 97: 127-30, 133-34, 139.
- Martínez VP, di Paola N, Alonso DO, et al. "Super-Spreaders" and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina. *NEJM* 2020; 383: 2230-41.
- Martínez VP, Bellomo CM, Cacace ML, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina, 1995-2008. *Emerg Inf Dis* 2010; 16: 1853-60.
- Lázaro ME, Cantoni GE, Calanni LM, et al. Clusters of Hantavirus Infection, Southern Argentina. *Emerg Inf Dis* 2007; 13: 104.
- Vial CC, Valdivieso RF, Cuiza VA, et al. Factores de riesgo socio-demográficos del síndrome cardiopulmonar por hantavirus. *Rev Chil Infect* 2019; 36: 428-32.
- Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. *Mikrobiyoloji Bulteni* 2014; 48: 179-87.
- Vandenbroucke JP, Elm E von, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine* 2007; 4: e297.
- Sauzet O, Ofuya M, Peacock JL. Dichotomisation using a distributional approach when the outcome is skewed. *BMC Med Res Methodol* 2015; 15: 40.
- McHugh ML. The Chi-square test of independence. *Biochimica Medica* 2013; 23: 143.
- Kim H-Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Rest Dent End* 2017; 42: 152.
- Multiple Correspondence Analysis and Related Methods. *Mult Corresp Ana Rel Meth*. Epub ahead of print June 23, 2006. DOI: 10.1201/9781420011319.
- Sourial N, Wolfson C, Zhu B, et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epid* 2010; 63: 638-46.
- Greenacre M, Hastie T. The geometric interpretation of correspondence analysis. *J Amer Statl Assocn* 1987; 82: 437-47.
- Greenacre MJ. Biplots in correspondence analysis. *J Appl Stat* 1993; 20: 251-69.
- Johnson RA, Wichern DW. Applied multivariate statistical analysis. London, UK: Pearson; 2014.19.
- Domínguez G, González Coloma F, Oyarzún D, et al. Las lecciones de Epuyén: a un año del brote de virus Hanta. *Rev Méd Chile* 2020; 148: 416-8.
- Cascella M, Crispo A, Esposito G, et al. Multidimensional statistical technique for interpreting the spontaneous breakthrough cancer pain phenomenon. A Secondary Analysis from the IOPS-MS Study. *Cancers*; 13. Epub ahead of print August 10, 2021. DOI: 10.3390/cancers13164018.
- Florensa D, Godoy P, Mateo J, et al. The use of multiple correspondence analysis to explore associations between categories of qualitative variables and cancer incidence. *IEEE J Biom Health Inf* 2021; 25: 3659-67.
- Bozinovic K, McLamb F, O'Connell K, et al. U.S. national, regional, and state-specific socioeconomic factors correlate with child and adolescent ADHD diagnoses pre-COVID-19 pandemic. *Scientific Reports* 2021; 11: 22008.
- Ferrés M, Vial P, Marco C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Inf Dis* 2007; 195: 1563-71.
- López R, Espinoza M, Graf J, et al. Proteinuria in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: A Frequent Finding Linked to Mortality. *IJID* 2021; 110: 466-8.
- Martínez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, et al. Person-to-person household and nosocomial transmission of andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg Inf Dis* 2014; 20: 1629-36.
- Martínez VP, di Paola N, Alonso DO, et al. "Super-Spreaders" and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina. *NEJM* 2020; 383: 2230-41.
- Toledo J, Haby MM, Reveiz L, et al. Evidence for human-to-human transmission of hantavirus: a systematic review. *JID*. Epub ahead of print September 13, 2021. DOI: 10.1093/INFDIS/JIAB461.
- Ferrés M, Vial P. Hantavirus infection in children. *Curr Op Ped* 2004; 16: 70-5.
- Lazaro ME, Resa A, Barclay CM, et al. Síndrome pulmonar por Hantavirus en el Sur Andino Argentino. *Medicina (B Aires)*2000; 60:289-301.
- Sosa Stani M, Padula P, Cacase ML, et al. Hantavirus en población humana y de roedores de un área endémica para el síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina. *Medicina (B Aires)*2002; 62:1-8.
- Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, et al. Seroprevalence of antibodies to hantavirus in health care workers and other residents of southern Argentina. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 895-6.
- Ferrer JF, Jonsson CB, Esteban E, et al. High prevalence of hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. *AmerJ Trop Med Hyg* 1998; 59: 438-44.
- Altman DG, Bland JM. Missing data. *BMJ* 2007; 334 (7590): 424.