



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

**PROPUESTA DE PERFIL DE RIESGO DEL CONTACTO CERCANO QUE
PUEDE ADQUIRIR LA INFECCIÓN DE HANTAVIRUS POR TRANSMISIÓN
PERSONA A PERSONA.**

Memoria para optar al título de Magíster en Epidemiología

CAROLINA HENRÍQUEZ FRANCO

Profesores guía: Marcela Cárcamo Ibaceta, MSc.
Marcela Ferrés Garrido, MD, MPH.

Santiago, Chile
2020

CARTA DE CALIFICACIÓN

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mis tutoras, las Dra. Marcela Cárcamo y la Dra. Marcela Ferrés, por guiarme, enseñarme y acompañarme en este camino.

Gracias a mi familia y marido por apoyarme en cada decisión y proyecto con compromiso y entusiasmo.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1.GLOSARIO.....	1
2.RESUMEN.....	3
3.ABSTRACT.....	4
4.INTRODUCCIÓN.....	5
5. MARCO TEÓRICO.....	7
5.1 Reservorio.....	7
5.2 Epidemiología y transmisión	9
5.3 Diagnóstico	17
5.4 Tratamiento	18
6.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS.....	21
7.OBJETIVOS.....	22
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
9.PLAN DE ANÁLISIS.....	26
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	29
11.RESULTADOS.....	30
12. DISCUSIÓN.....	42
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	51
14.CONCLUSIONES.....	52
15. REFERENCIAS.....	54
16.REFERENCIAS FIGURAS.....	60
17.ANEXO	

17.1 ANEXO 1. Descripción de las variables en estudio.....	61
17.2.ANEXO 2. Aprobación ética.....	64
17.3.ANEXO 3. Flujograma de sugerencia para la identificación y seguimiento de contactos cercanos a casos confirmados de Hantavirus.....	66

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES Y TABLAS

	Página
1. FIGURA 1. Estructura de Hantavirus.....	8
2. TABLA 1. Características sociodemográficas y actividades de riesgo distribuidas entre contactos infectados y contactos no infectados.....	30
3. FIGURA 2. Relación familiar de los contactos con el caso enfermo.....	32
4. TABLA 2. Actividades de riesgo realizadas por los contactos que se transformaron en casos adicionales por contagio persona a persona...	34
5. TABLA 3. Relación estadística entre actividades de riesgo interpersonal de contagio de HV por transmisión entre persona.....	35
6. FIGURA 3. Distribución del genotipo SNP rs5918 en contactos que enfermaron y que no enfermaron.....	36
7. TABLA 4. Modelo de regresión logística de las variables etnia y tipo de residencia en relación con la probabilidad de enfermar o no por exposición a un caso confirmado de HV.....	37
8. TABLA 5. Modelo de regresión logística de las variables relaciones sexuales, contacto con sudor y etnia en relación con la probabilidad de enfermar o no por exposición a un caso confirmado de HV.....	38
9. TABLA 6. Modelo de regresión logística multivariado de las variables relaciones sexuales y contacto con sudor con relación a la probabilidad de enfermar o no por exposición a un caso confirmado de HV.....	38
10. TABLA 7. Modelo de regresión logística multivariado con interacciones.....	39

11. TABLA 8. Modelo de regresión logística multivariado con interacciones.

.....40

1. GLOSARIO

- Caso Índice: pacientes enrolados con diagnóstico confirmado de HV independiente si el contagio fue ambiental o vía interpersonal.
- Contacto Cercano: sujetos enrolados dado que tuvieron contacto con un caso índice confirmado de Hantavirus, 15 días previos o 7 días después del inicio de los síntomas por parte del enfermo. Se entiende por contacto cercano, los sujetos que hayan realizado actividades que implican contacto sexual, dormir en la misma cama, habitación, compartir utensilios, alimentos o elementos que impliquen transferencia de saliva (besos), haber proporcionado una atención directa al caso índice mientras este cursaba con síntomas o compartir espacios cerrados por más de 1 hora durante los 15 días previos o hasta 7 días posterior al inicio de los síntomas por parte del caso índice al que se expusieron. Pudiendo o no haber enfermado.
- Caso adicional: para fines de este estudio, se seleccionaron aquellos contactos que cumplieron con la definición de contactos cercanos y que pasan a ser nuevos casos de Hantavirus y que pertenecen a conglomerados de contagio por vía interpersonal.

- Conglomerados: presentación de dos o más casos de Hantavirus con un nexo epidemiológico de contagio común el cual puede ser interpersonal o ambiental.
- Compartir espacios pequeños: para este estudio, son aquellos espacios que impliquen por ejemplo compartir un dormitorio, auto, espacios como el cuarto de estar u otros que en que no se permita un distanciamiento constante y mínimo de al menos un metro de distancia o con falta de ventilación natural.

2. RESUMEN

Introducción: Andes virus es el responsable de los casos más graves de síndrome cardiopulmonar por Hantavirus y corresponde a la cepa existente en Chile. Esta cepa tiene la capacidad de transmitirse entre personas, característica que no había sido observada en el resto del mundo. **Objetivo:** Proponer un perfil de riesgo de aquel contacto cercano que puede adquirir la infección de *Hantavirus* por transmisión persona-persona. **Material y Método:** Estudio de casos y controles anidado, de contactos cercanos a casos de *Hantavirus* reclutados entre 2001-2019. Se analizaron las actividades de riesgo de exposición a través de un modelo de regresión logística, considerando intervalos de confianza de un 95%. **Resultados:** El 11,7% de los contactos en seguimiento se transformó en un caso adicional y de estos, el 81% eran de sexo femenino. Mantener relaciones sexuales con un caso aumentó en 5 veces las chances de contagio por transmisión entre personas frente a no tenerlas. Se identificaron actividades que implican transferencia de fluidos o combinaciones de estas que aumentarían la posibilidad de contagio. **Conclusión:** El perfil de riesgo de aquel contacto cercano que puede enfermar, parece indicar que, con solo realizar una actividad de riesgo, puede ser suficiente para aumentar las chances de transmisión. Sin embargo, dependerá del tipo de actividades y otras variables aún en estudio. **Palabras claves:** *Hantavirus*, *Andes virus*, *contagio persona-persona*, *contacto cercano*.

3. ABSTRACT

Background: Andes virus is responsible for the most serious cases of cardiopulmonary syndrome due to Hantavirus and corresponds to the existing strain in Chile. This strain can be transmitted between persons, a characteristic that had not been observed in the rest of the world. **Objective:** To propose a risk profile of the household contact that can acquire *Hantavirus* infection by person-person transmission. **Material and Method:** Nested case-control study of household close contacts of *Hantavirus* cases recruited between 2001-2019. Exposure risk activities were analyzed through a logistic regression model, considering 95% confidence intervals. **Results:** 11.7% of the contacts in the follow-up became an additional case and of these, 81% were female. Having sexual relations with a case increased the chances of contagion by transmission between people by 5 times. Activities involving fluid transfer or combinations of these that would increase the possibility of contagion were identified. **Conclusion:** The risk profile of that close contact that can get sick seems to indicate that just carrying out a risky activity may be enough to increase the chances of transmission. However, it will depend on the type of activities and other variables still under study.

Keywords: *Hantavirus, Andes virus, person to person transmission, household contacts.*

4. INTRODUCCIÓN

En América del Sur, *Hantavirus* (HV) es una infección zoonótica emergente, su reservorio natural es el roedor silvestre comúnmente llamado “colilargo” (*Oligoryzomys longicaudatus*). Este virus produce la enfermedad de HV y versiones severas del cuadro se manifiestan con el síndrome cardiopulmonar (SCPH) por HV (1). Los primeros casos en América del Sur tuvieron lugar en Argentina y Brasil, identificándose una nueva cepa del virus a la que se denominó “Andes” (ANDV) y que corresponde a la que actualmente existe en Chile. Del estudio de los brotes en estos países se concluyó que ANDV es transmitido desde una fuente ambiental, pero además tiene la capacidad de hacerlo entre personas, característica que no había sido observada en los otros HV en el resto del mundo (1,2).

La transmisión del virus persona a persona, era una idea que se había descartado en la primera mitad de la década de los noventa tras los estudios realizados en la población de América y Europa (3). Sin embargo, tras el brote en Argentina en el año 1996, la evidencia hacia plausible el contagio interpersonal (2,4,5), información que luego sería avalada por estudios filogenéticos que confirmarían este hallazgo (5).

Aun es impredecible determinar quién de los contactos cercanos expuestos a un caso enfermo podría desarrollar la enfermedad y quienes no. No están claros los mecanismos que tienen tanto el virus como el hospedero para promover o prevenir una infección. El hecho de que ANDV se pueda transmitir de una especie a otra y entre humanos, sumado a la gravedad del SCPH, su alta letalidad, rápida progresión y que aún no tiene un tratamiento específico ponen este tema como un importante problema de salud pública.

5. MARCO TEÓRICO

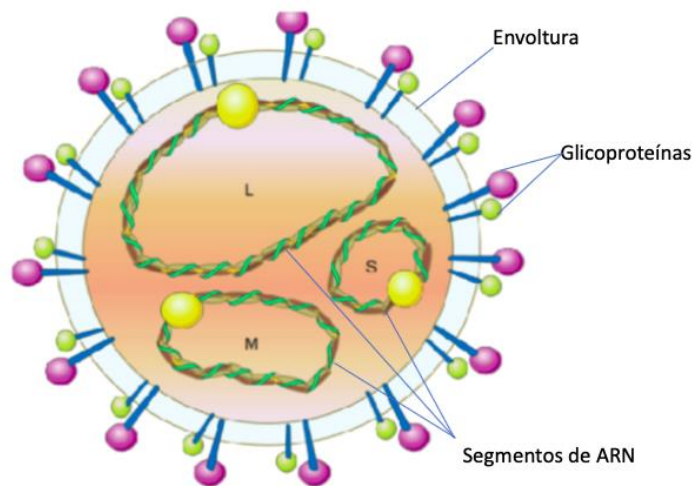
5.1 Reservorio

En América del Sur, HV es una infección zoonótica emergente, su reservorio natural es el roedor silvestre comúnmente llamado “colilargo” (*Oligoryzomys longicaudatus*) (1). Solo entre el 1% al 7% de este tipo de roedores está infectado con HV y lo presentan de manera crónica y asintomática (6-8).

Los primeros casos de SCPH por HV que se produjeron en esta región, tuvieron lugar en Argentina y Brasil en 1993 y 1994, respectivamente. En 1995 ocurrió un brote en la provincia de Río Negro, en la Patagonia Argentina, identificándose una nueva cepa del virus a la que se denominó “Andes” (ANDV) y que corresponde a la que actualmente existe en Chile. El primer brote de ANDV en nuestro país, ocurrió en Coyhaique en el año 1997, sin embargo, estudios retrospectivos identificaron casos compatibles con esta enfermedad desde el año 1975 (7-8). Lo más destacado de los brotes de Río Negro y de Coyhaique es que se concluyó que ANDV es transmitido desde una fuente ambiental, pero además tiene la capacidad de hacerlo entre personas, característica que no había sido observada en los otros HV en el resto del mundo (1,2).

El agente corresponde a un virus tri-segmentado ARN, de la familia *Orthoviridae*. El virus se encuentra rodeado por una membrana externa de lípidos la cual es necesaria para que este puede infectar (figura 1) (7,10). Esta envoltura es sensible a condiciones ambientales como por ejemplo la luz ultravioleta, temperatura, humedad y detergentes como el cloro. En lugares abiertos puede sobrevivir entre 1 y 2 horas, mientras que en lugares cerrados puede sobrevivir hasta 1 semana (10).

Figura 1: Estructura Hantavirus



Fuente: (1) Referencias de figuras.

5.2 Epidemiología y transmisión

Desde el año 1998 existe en Chile, un sistema de vigilancia organizado basado en la notificación obligatoria de la sospecha de infección por HV al Ministerio de Salud (11). Hasta marzo del 2020 más de 1000 casos han sido confirmados con una mortalidad global alrededor de un 30% (8,12-15). El 71% de los casos son de sexo masculino, con una mediana de edad de 34 años, con un rango intercuartílico (RIC) entre 25 y 48 (14). Si bien existe una endemia durante todo el año, la mayor incidencia de los casos se ha reportado en los meses más cálidos; noviembre hasta abril, especialmente en las zonas rurales comprendidas entre la región del Maule a Aysén, concentrándose los casos en los últimos años entre la región de Los Lagos y Biobío (8,12,16).

Las diversas investigaciones epidemiológicas realizadas en los casos confirmados con la enfermedad han permitido establecer como actividades de riesgo de contagio ambiental aquellas relacionadas con la manipulación de leña, internación en bosques o matorrales, limpieza o desmalezamiento de pastizales, observación de roedores, ingreso o limpieza de recintos cerrados en sectores rurales, recoger frutos silvestres o participar de una demolición (8,12,13,17). Además, se reconocen como factores de riesgo, ser residente o excursionista de áreas rurales y trabajador agrícola o forestal (8,13,15,16,1). Todas estas

actividades constituyen riesgo de infección, ya que son lugares donde puede rondar el roedor de manera habitual, dejando su orina o deposiciones, propiciando un ambiente ideal para la mayor supervivencia del virus en el ambiente (10,18).

El modo de transmisión más común es por inhalación de aerosoles provenientes de las heces, orina o saliva de roedores infectados. Otras posibles vías de inoculación son las mucosas (conjuntival, nasal o bucal) mediante el contacto con las manos contaminadas con el virus y por contacto estrecho con un paciente, especialmente durante la fase prodrómica de la enfermedad (17). Excepcionalmente, puede adquirirse por ingestión de alimentos o agua contaminada con secreciones infectadas o por la mordedura del roedor (8, 12,17).

El período de incubación es bastante extenso. Se ha descrito entre 7-39 días, con una mediana de 18 (rango 8-34) (15). Cumplido este período, se inicia la etapa prodrómica en que se manifiestan síntomas generales. Dentro de estos destacan la fiebre y cefalea en el 100% de los casos, náuseas y vómitos en el 90%, mialgias en el 80%, dolor abdominal y deposiciones líquidas en el 50 y 40% de los casos, respectivamente. Algunas veces se puede acompañar de escalofríos, mareos, diaforesis y ocasionalmente de un exantema maculopapular tenue y transitorio, conjuntivitis, diplopía y de manera tardía, síntomas

respiratorios (8,9,18,19). Es en esta fase de la enfermedad cuando el paciente está virémico y es probablemente la fase más contagiosa para un contacto estrecho (17,20). La viremia ha sido documentada por un estudio que realizó el seguimiento prospectivo de contactos cercanos a casos confirmados, logrando el único aislamiento viral de ANDV en Chile, el cual proviene de un contacto en la fase prodrómica de la enfermedad (17).

La enfermedad puede desarrollarse de forma leve o grave. Algunos estudios han intentado explicar esto evaluando subgrupos de población y analizando las diferentes progresiones de la enfermedad por edad, sexo y etnia, sin embargo, la literatura aún es ambigua (21). Vial y cols. (2019) analizaron variables sociodemográficas como modificadoras de la gravedad con que se desarrolla el SCPH, encontrando asociaciones estadísticamente significativas de enfermar más gravemente para la etnia europea y aquellos pacientes con residencia urbana en comparación a la residencia rural (21 y 23).

La transmisión del virus persona a persona, era una idea que se había descartado en la primera mitad de la década de los noventa tras los estudios realizados en la población de América y Europa (22). Sin embargo, tras el brote en Argentina en el año 1996, la evidencia hacía plausible el contagio interpersonal (6,20,21), información que luego sería avalada por estudios filogenéticos que confirmarían este hallazgo (5).

Una de las características más relevantes de ANDV y aún en estudio, es cómo puede transmitirse entre humanos (5, 6). Los primeros reportes que confirman mediante análisis filogenético el contagio desde un caso enfermo a otra persona muestran como algunos de los nuevos casos compartieron por ejemplo la misma casa, fueron quienes asistieron a los enfermos al momento de consultar a un centro de salud o cuidaron de ellos durante la fase aguda de la enfermedad (5,6). En ese entonces, no había claridad de cuales eran los sujetos o que actividades que constituían riesgo de transmisión del virus, pero si se pudo constatar que los nuevos casos no tenían otras actividades de riesgo que pudiesen explicar el contagio (5).

Con el tiempo, nuevos reportes y estudios relacionados a esta materia permitieron establecer como contactos estrechos a aquellos que viven en la misma casa. Específicamente se describieron como contactos en riesgo aquellos que compartían pieza o cama con un caso enfermo (20). Otro estudio de una cohorte prospectiva de contactos de pacientes con HV, estableció como actividades de riesgo el contacto sexual y los besos que generan gran intercambio de saliva, definiendo que el hecho que dormir en piezas distintas podría comportarse como un factor protector para evitar la transmisión del virus (14).

Otro punto que considerar en el área del contagio entre personas, son los reportes de enfermedad en el personal de salud (23). Tanto en Chile como en Argentina, existe evidencia que respalda el contagio vía interpersonal en el ambiente intrahospitalario. Personal de salud que no tenía otras actividades ambientales de riesgo o contactos cercanos enfermos, contrajeron el virus tras atender casos confirmados de la enfermedad que al momento de la exposición aún desconocían su diagnóstico (20, 23, 24,25).

Conocer más y mejor la forma de contagio entre personas ha sido un desafío que varios han intentado responder (5,6,14). Cada cierto tiempo ocurren nuevos brotes que recuerdan la importancia de este tema como problema de salud pública (6,26). El estudio de fluidos orgánicos que pueden verse involucrados en la transferencia del agente viral se ha materializado en investigaciones que muestran como el epitelio respiratorio podría ser el lugar de replicación del virus, dando espacio al contagio por vía respiratoria, lo que implicaría un contacto cercano y no intimo necesariamente para una transmisión efectiva (6,27,28). Otro antecedente que considerar es que las glándulas salivales también parecen tener un rol importante en la transmisión. Padula et al., en el año 2004 describieron que el antígeno de ADN_V estaba presente en esta glándula, lo que respalda la posibilidad de transmisión por medio de besos antes descrita (28).

A pesar de los avances en esta área y la mejor comprensión del proceso de contagio de esta enfermedad, aún es materia de estudio entender cómo, cuándo y quiénes son sujetos susceptibles de una transmisión efectiva entre un infectado y un sujeto susceptible. Respecto a las actividades de riesgo para la transmisión entre personas, parece ser que la cercanía entre el enfermo, sus contactos y la forma de exposición, ya sea a través del contacto directo, gotitas o aerosoles, parecen jugar un rol fundamental (6, 29). Si existe proximidad durante el período prodrómico, podría haber más posibilidades de contagio de un humano a otro debido a la presencia del virus en diferentes fluidos, entre ellos las secreciones respiratorias y saliva (6,29,30). Se ha estimado, que el número de días entre la exposición a un caso confirmado y el inicio de los síntomas entre los casos adicionales oscila entre 12-27 días. Si bien esta forma de transmisión es poco frecuente, hasta el momento, es el único HV en el mundo capaz de transmitirse por esta vía (6,9,14,24,25,28).

Un estudio en Chile donde se siguieron 476 contactos provenientes de 76 casos índices durante 5 semanas, lo que corresponde a un período completo de incubación de ANDV, mostró 16 casos adicionales (3,4%) que desarrollaron la enfermedad (6). El estudio detectó ARN viral en la sangre hasta 15 días antes de comenzar con los síntomas y el aumento de los anticuerpos específicos, lo que generó la interrogante de que el virus puede ser transmitido de una persona a otra aun en ausencia de síntomas. El principal factor de riesgo entre los casos

secundarios fue ser pareja sexual, dormir en la misma habitación y la exposición a fluidos corporales del caso primario (6,24).

Otro estudio realizado con el objetivo de evaluar mejor los factores de riesgo para la transmisión entre personas realizó la búsqueda de ARN de ANDV en diferentes fluidos corporales. Una nueva cohorte de 76 casos fue seguida de manera sistemática por 5 semanas, buscando el virus durante la enfermedad aguda en los casos y en sus contactos. La búsqueda de genoma viral como su capacidad infectiva se realizó en diferentes fluidos corporales: fluido gingivocrevicular, saliva, secreciones respiratorias, orina y sangre. Se encontró ANDV positivo en el 100% de las células sanguíneas de los enfermos y en una proporción global de 37,9% en los otros fluidos estudiados, siendo el porcentaje más alto detectado en el fluido gingivocrevicular (50%) de los casos primarios (29,30).

Se conoce que para el desarrollo de una enfermedad es necesaria la presencia de un ambiente favorable, un agente infeccioso y un huésped susceptible (31). En el caso de HV, se saben algunos detalles del agente y como este se transmite, sin embargo, qué hace un huésped susceptible o no, ha sido materia de dudas y permanece en investigación (32). Si bien la misma exposición pudiese ser compartida por varios sujetos, solo uno o algunos enferman (33).

Una de las posibilidades para explicar esta situación, son las diferencias genéticas de cada organismo, las cuales pueden tener un rol de susceptibilidad o protección en la infección. Para que un virus ingrese al organismo, el primer paso es el reconocimiento celular. En esta etapa resulta determinante la interacción entre el receptor celular y las proteínas de superficie viral (32). Los HV patogénicos en humanos realizan interacción entre las glicoproteínas de superficie de ANDV y la integrina $\beta 3$ de la célula en un sitio específico conocido como dominio “*plexina-semaforina-integrina*” (PSI). Al estudiar las secuencias nucleotídicas responsables de la síntesis de las proteínas de este dominio en humanos y bovinos, se identificó un cambio de aminoácido de leucina a prolina en la posición 33. Ensayos in vitro, mostraron que ANDV no es capaz de infectar cuando se sustituye la leucina por prolina en esta posición. La variable genética del polimorfismo descrito, cuya distribución en la población chilena muestra la presencia de este SNP en un 84.5% para el genotipo TT, 13.4 y 2.1% para los genotipos TC y CC, respectivamente podría explicar en parte, el por qué personas expuestas a las mismas actividades de riesgo de contagio con el virus se infectan y otras no (33).

Otro factor que podría ayudar a explicar esta situación es la influencia del microbioma naso-bucofaríngeo, el cual podría estar asociado a la resistencia o susceptibilidad de colonización por nuevos patógenos que ingresan por esta vía (34,35). Estudios en otros agentes virales del sistema respiratorio como influenza

o virus sincial lo reportan como uno de los factores que puede tener relevancia para desarrollar la infección (38). No existen estudios de microbioma relacionados a HV específicamente, pero podría ser una las variables a considerar para tener un huésped biológicamente susceptible (34-37). Investigaciones de inmunidad innata y específica, también han sido materia de estudio para entender el desarrollo de la enfermedad y la gravedad con que esta se presenta. Sin embargo, ninguna de estas aproximaciones por si sola puede entregar una respuesta (38,39).

5.3 Diagnóstico

La poca especificidad de los síntomas presenta un desafío en el diagnóstico precoz, por eso resulta determinante hacer el enlace entre los síntomas y la exposición de riesgo. Actualmente el tamizaje para HV se realiza por medio de la detección de serología: inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) anti HV. Los anticuerpos IgM durante la fase prodrómica son negativos, por lo tanto, no sirven para la detección inicial y estos aparecen al inicio de la enfermedad (4,29,40). Hoy en día, la prueba rápida basada en serología es proporcionada por el Ministerio de Salud, por lo que tiene amplia disponibilidad a lo largo del territorio nacional. El antígeno de la prueba rápido es de virus Pumala, un HV europeo, pero que tiene buena reacción cruzada para detectar anticuerpos contra ANDV. La interpretación de esta prueba requiere de personal entrenado y todos los casos se deben confirmar con técnica Real Time-Reverse transcription

polymerase chain reaction (RT-PCR) para la determinación del ARN viral y por método ELISA con serología IgG, IgM (3).

5.4 Tratamiento

No existen drogas con eficacia probada en el caso del SCPH. El tratamiento se basa en el soporte que puede proveer una unidad de paciente crítico, considerando desde la ventilación mecánica hasta la circulación extracorpórea (42,45,46). Algunos antivirales como Ribavirina han demostrado beneficios en los casos de fiebre hemorrágica asociada al virus. Hoy en día, gran parte de los esfuerzos se centran, en estudiar y desarrollar de manera urgente tratamientos orientados a controlar la replicación del virus y la respuesta inmunológica responsable de las manifestaciones clínicas (7,41).

En la constante búsqueda por encontrar algún tratamiento que ayude a modelar el desenlace de estos pacientes, múltiples estudios se han llevado a cabo, probando corticoides y antivirales entre otros tratamientos (7,47). Un estudio realizado en Chile, liderado por la Universidad del Desarrollo, utilizó plasma inmune obtenido de donaciones de pacientes que tuvieron la enfermedad en el pasado. En el estudio se infunde vía endovenosa el plasma a aquellos casos con confirmación diagnóstica y evolución menor a 12 días de centros públicos y privados en el país entre los años 2008 a 2012. Se incorporaron 29 pacientes al estudio con una mediana de edad de 34 (rango 5-73) años y sin diferencias por

sexo biológico. De los 29 pacientes enrolados, 4 fallecieron (14%), comparado con 63 muertes de 199 casos (32%) que desarrollaron SCPH según datos ministeriales en el mismo periodo y que no recibieron plasma (OR=0.35; CI 95%=0.12-0.99, p=0.04). Sin embargo, este estudio cuenta con un bajo número de pacientes que fueron tratados con la intervención en estudio y el diseño del estudio fue no aleatorizado controlado, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución. A pesar de esto, al analizar los cuatro desenlaces fatales, se concluyó que ninguno tubo relación con alguna complicación directa de la aplicación del plasma, si no más bien, con el desarrollo natural de la enfermedad o complicaciones derivadas de la terapia de soporte (42,47).

La Guía Ministerial de Chile publicada el año 2013 enfatiza la prevención, el diagnóstico precoz y el pronto traslado a un centro asistencial que cuente con unidad de cuidados intensivos y con los medios para realizar soporte cardiopulmonar (recomendación tipo C). Estas medidas han demostrado aportar en la disminución de la letalidad asociada al SCPH en nuestro país (3,42).

Aun es impredecible determinar quién de los expuestos al virus podría desarrollar la enfermedad y quienes no. No están claros los mecanismos que tienen tanto el virus como el hospedero para promover o prevenir una infección. El hecho de que ANDV se pueda transmitir de una especie a otra y entre humanos, sumado a la gravedad del SCPH, su alta letalidad, rápida progresión y que aún no tiene

un tratamiento específico ponen este tema como un importante problema de salud pública. Actualmente no existen directrices claras del seguimiento de contactos por esta enfermedad. Sin embargo, identificar aquel contacto cercano con altas probabilidades de enfermar, considerando aquellas condiciones particulares del posible hospedero y las actividades de riesgo para el contagio, puede optimizar el seguimiento de aquellos contactos que podrían transformarse efectivamente en nuevos casos.

Todos los beneficios asociados al diagnóstico precoz de un caso podrían ser aplicables a los futuros casos adicionales. En estos últimos se tiene en forma más precisa el periodo de exposición y la estaría la posibilidad de realizar seguimiento clínico y virológico prospectivo, de modo que, de detectar la presencia del virus, se podrían tomar medidas de soporte temprano, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas, mejorando resultados clínicos relevantes como la mortalidad o tiempo de estadía en UCI.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

Se ha descrito el contagio de ANDV entre personas y se conocen algunas de las actividades que representan riesgo de adquirirlo por esta vía de contagio. Sin embargo, no todo sujeto expuesto se transforma en un nuevo caso. Es por esto, que resulta relevante y trascendente preguntarse ¿Cuál es el perfil de riesgo de aquel contacto cercano que puede adquirir la infección de HV por transmisión persona a persona dada la exposición a un caso confirmado, comparado con aquel contacto cercano que no se transforma en un caso adicional?

Hipótesis

Existe un perfil de riesgo basado en las actividades de exposición interpersonal de aquel contacto cercano que ha compartido durante el periodo prodrómico o de incubación con un caso enfermo de HV, que tiene mayor riesgo de adquirir la infección de ANDV a través del mecanismo de transmisión persona a persona comparado con aquel contacto cercano que no se transforma en un caso adicional.

7. OBJETIVOS

Objetivo general

Proponer un perfil de riesgo de aquel contacto cercano que puede adquirir la infección de HV por transmisión persona a persona dada la exposición a un caso índice confirmado, comparado con aquel contacto cercano que no se transforma en un caso adicional, basado en los antecedentes epidemiológicos de la exposición.

Objetivos específicos

- Objetivo 1: Identificar las distintas actividades que representen un riesgo mayor de adquirir la infección a través de la transmisión persona a persona.
- Objetivo 2: Evaluar como la presencia del polimorfismo del SNP rs5918 (L33P) en los contactos de casos confirmados, en combinación con las exposiciones de riesgo pueden interactuar el desarrollo de un caso adicional.
- Objetivo 3: Proponer un flujograma de seguimiento para la identificación y seguimiento de contactos cercanos a casos confirmados de HV.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Este proyecto corresponde a un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Los datos y muestras utilizados provienen de un estudio de cohorte en el marco de un proyecto FONDECYT (43) y un proyecto NIH (44) realizados en Chile durante los años 2001-2019. Los datos fueron recolectados en diferentes hospitales y regiones del país. Los centros incluidos en esta colaboración corresponden a los principales hospitales de referencia y derivación de esta patología en Chile; Clínica Alemana de Santiago, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Hospital del Tórax, Hospital Regional de Concepción, Hospital de Valdivia, Hospital de Puerto Montt y Hospital de Osorno.

Población de estudio

Se incluyeron en este estudio todos aquellos contactos cercanos que se transformaron en casos adicionales de HV entre 2001 y 2019. En los casos seleccionados, se concluyó que el contagio de la enfermedad fue por vía persona

a persona, desde un caso enfermo y confirmado con ANDV y tras descartar otro tipo de contagio de fuente ambiental.

Se consideró como caso, a aquellos sujetos que se definan como contactos cercanos de algún enfermo de HV y que se transformaron en nuevos casos que pertenecen a conglomerados de contagio por vía interpersonal.

Los controles se incluyeron en la razón 2:1 pareados por edad y sexo. Estos fueron definidos como aquellos sujetos que cumplieron con la descripción de contacto cercano de algún enfermo de HV y que no pasaron a ser nuevos casos de la enfermedad.

Criterios de inclusión:

-Aquellos sujetos que cumplieron con la definición de contacto cercano descrita para este estudio.

-Aquellos contactos cuyo contagio de la enfermedad fue atribuible a vía interpersonal dada la exposición a un caso índice confirmado con HV.

Criterios de exclusión:

-Sospecha de contagio ambiental por parte del caso adicional o falta de antecedentes que aclaren la forma de adquisición de la enfermedad.

-Ausencia de actividades de riesgo establecidas por la definición de contacto cercano a un caso índice confirmado por parte del contacto seleccionado.

Un total de 225 contactos fueron incluidos en el seguimiento de hasta 5 semanas (período de incubación más extenso de la enfermedad) contadas desde la última exposición al caso enfermo. Se encontraron 30 nuevos casos positivos posterior a la fecha de inicio de síntomas del caso índice al cual estuvieron expuestos. En 27 de ellos, se pudo establecer como causa de contagio la exposición a un caso confirmado, los otros casos, correspondían a fuente de contagio ambiental o no quedaba claro la forma de adquisición del virus.

De estos 30 casos, se distinguen 28 conglomerados, de los cuales 21 cumplen con los criterios de inclusión y exclusión planteados.

9. PLAN DE ANÁLISIS

Tamaño de la muestra

Debido a la baja incidencia y frecuencia de la transmisión de esta enfermedad entre personas, se incluyeron todos los casos disponibles en la cohorte original que cumplieron con los criterios de inclusión. Por lo tanto, se trabajó con la totalidad de los casos encontrados.

Estadística descriptiva

La información sociodemográfica y clínica obtenida fue reportada a través del valor absoluto y relativo: n y (%), respectivamente. Para las variables continuas se usó media (desviación estándar) o mediana (RIC) según su distribución.

Estadística inferencial

Para el estudio de las asociaciones entre variables sociodemográficas como las actividades de exposición, genotipo SNP y el resultado de enfermar o no, se utilizó test exacto de Fisher dada la naturaleza cualitativa de los atributos. Mientras que, para las variables de naturaleza continua, se utilizó test de medianas de Wilcoxon.

Se analizaron las actividades de riesgo de exposición a un caso confirmado buscando relación estadística entre ellas mediante la prueba exacta de Fisher.

Para aquellas variables que fueron estadísticamente significativas y aquellas de relevancia clínica se implementó un modelo de regresión logística, cuya variable respuesta fue adquirir o no la enfermedad. En la construcción del modelo, también fueron evaluadas interacciones multiplicativas. La selección de variables incluidas en el modelo fue a través del método “*forward*” (ingreso de variables de manera secuencial, partiendo por el modelo nulo (β_0), hasta que ninguna de las variables candidatas a entrar aporta de manera significativa).

A través de estos modelos se calcularon los Odds Ratios (OR) y sus respectivos intervalos de confianza 95%. Los resultados con OR mayores a 1, fueron considerados como factores de riesgo, mientras que los resultados menores a 1, fueron interpretados como factores protectores. Aquellas variables en estudio que no fueron significativas, pero que basado en la literatura tienen relevancia clínica, también fueron incluidas en los modelos testeados para evaluar su rol en el resultado de interés.

Para la selección de la calidad de ajuste del modelo se utilizó el criterio Akaike (AIC). El modelo seleccionado fue el que presentó el menor valor del criterio de

información de AIC, medida de la calidad relativa de un modelo que explica el ajuste y el número de términos en el modelo.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA 15.0 (N° Licencia: 301506299142). Para todas las pruebas la significancia estadística se estableció en un valor $p < 0,05$ (anexo 1).

10. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile (anexo 2). Los sujetos que ya fueron reclutados contaron con un código de identificación que asegura su anonimato, la cual se mantendrá con los mismos códigos. Los participantes firmaron el consentimiento informado al momento de ser incluidos en el estudio, documento en el cual se hace referencia explícita a la voluntad de participar en futuros estudios con los datos ya obtenidos.

El investigador responsable y los coinvestigadores del estudio estaban en conocimiento de los aspectos éticos de las investigaciones y fueron capacitados en Buenas Prácticas Clínicas.

11. RESULTADOS

Del total de contactos estudiados (n=81), 27 de ellos se transformaron en casos adicionales y 54 contactos no enfermaron. El 80% (n=65) eran de sexo femenino y 19% (n=16%) de sexo masculino. La mediana de edad fue de 32 años (RIC: 24-43). Las características sociodemográficas y actividades de riesgo de los contactos que enfermaron y los que no, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y actividades de riesgo distribuidas entre contactos infectados y contactos no infectados			
	Contactos que enfermaron n:27	Contactos que no enfermaron:54	p
Edad			
Media (± DS)	31.1 (16.4)	31.7 (15.5)	0.75 ^a
Mediana (RIC)	34 (24-46)	31 (23-41)	
Sexo			
Mujeres n (%)	22 (81.4)	43 (79.6)	1.00 ^b
Hombres n (%)	5(18.5)	11 (20.3)	
Etnia			
Etnia hispana (%)	24 (92.3)	38 (70.3)	0.04 ^b
Etnia mapuche (%)	2 (7.6)	7 (12.9)	
Otra Etnia n (%)	0 (0)	9 (16.6)	
Tipo de residencia			
Urbano n (%)	5 (33.3)	31 (57.4)	0.14 ^b
Semi urbano/rural n (%)	10 (66.6)	23 (42.5)	

Genotipo SNP rs5918			
Alelo Susceptible n (%)	10 (71.4)	27 (61.3)	0.54 ^b
Alelo Protector n (%)	4 (28.5)	17 (38.6)	
Actividades de riesgo distribuidas entre contactos infectados y contactos no infectados			
Relación de pareja n (%)	16 (59.2)	24 (44.4)	0.24 ^b
Relaciones sexuales n (%)	13 (52)	12 (23)	0.01^b
Contacto salivan (%)	19 (73)	36 (67.9)	0.79 ^b
Contacto con vomito-orina-deposición n (%)	7 (26.9)	18 (33.3)	0.61 ^b
Contacto con sangren (%)	2(7.6)	3 (5.5)	0.65 ^b
Lactancia Materna n (%)	2 (7.6)	0 (0)	0.10 ^b
Contacto con sudor n (%)	5 (19.2)	1 (1.8)	0.01^b
Asistencia al caso índice cuando presenta síntomas n (%)	17 (70.8)	43 (81.1)	0.37 ^b
Compartir espacios pequeños > 1 hora. n (%)	18 (72)	45 (83.3)	0.36 ^b
Dormir con un caso confirmado n (%)	16 (64)	33(61.1)	1.00 ^b
^a Test de medianas, Mann-whitney; ^b Test exacto de Fisher $p \leq 0.05$			
**Nota: Todas las actividades de riesgo descritas fueron consideradas hasta 15 días antes de la aparición de los primeros síntomas del caso índice confirmado.			

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a convertirse en un caso adicional dada la exposición a un caso confirmado de ANDV entre hombres y mujeres ($p=1.00$). Sin embargo, la etnia, considerada como variable categórica, muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos

grupos ($p=0.04$). De las actividades de riesgo interpersonal analizadas, las relaciones sexuales y el contacto con el sudor de un caso confirmado, tuvieron resultados estadísticamente significativos para aquellos que se convirtieron en casos adicionales en ambas actividades ($p=0.01$). Si bien el tipo de relación familiar (ser pareja) con el caso índice no muestra diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en la figura 2 se puede ver que más de la mitad de los contactos cercanos que enfermaron, son parejas de los casos a los que se expusieron.

Figura 2: Relación familiar de los contactos con el caso enfermo.

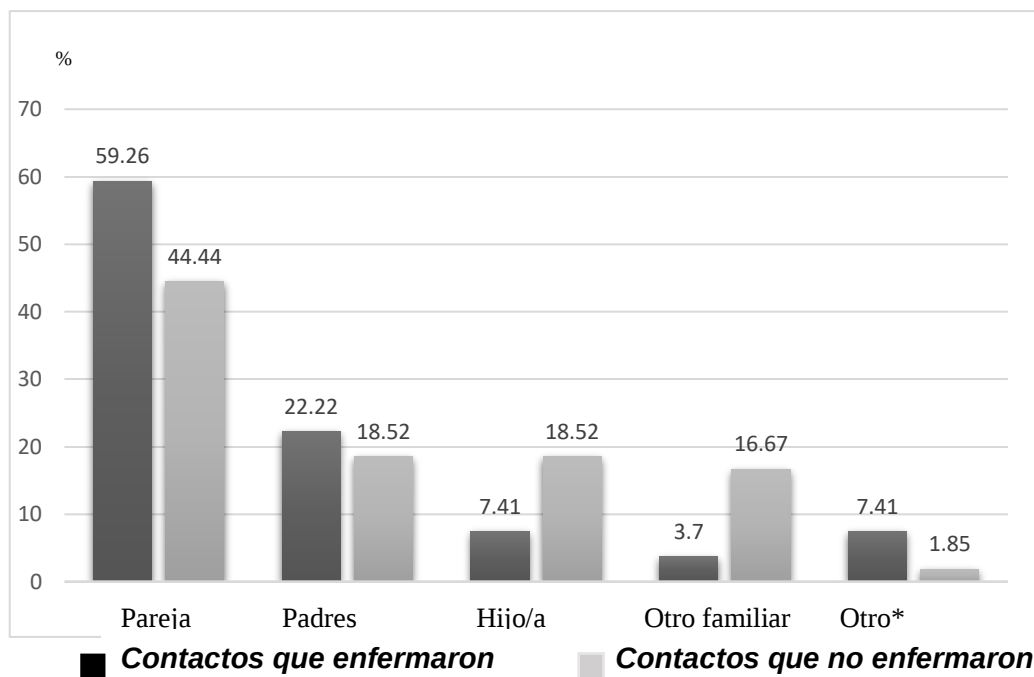


Figura 2. Contactos que enfermaron y contactos que no enfermaron, tras exposiciones de riesgo de contagio interpersonal a un caso índice confirmado de HV, distribuidos

según tipo de relación familiar-social con el caso primario. *Otro; Amigo, compañeros de trabajo, funcionario de salud.

Descripción de los casos adicionales (tabla 2)

El 11,7% de los contactos en seguimiento, se transformó en un caso adicional. Veintidós de ellos (81% / n=27) eran de sexo femenino y cinco (18.5%) de sexo masculino. La mediana de edad fue de 34 años (RIC: 24-46) y la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas del caso índice primario y el caso adicional fue de 24 días (RIC: 19-26) con un mínimo de 14 y un máximo de 30 días. El 59% de los contactos que enfermaron, corresponden a la pareja del caso confirmado con el cual compartieron alguna actividad de riesgo de traspaso de fluidos. Con total de casos considerados en estos análisis se identificaron 21 conglomerados de contagio.

Tabla 2. Actividades de riesgo realizadas por los contactos que se transformaron en casos adicionales por contagio persona a persona.

Conglomerado	Caso Adicional	Núm Días	RS	Sal	VOD	Sang	LM	Su	Asis	Esp	Dor
1	1	.	x	x		x			x	x	x
2	2	30						x			
3	3	15	x	x					x	x	x
3	4	25	x	x					x	x	x
3	5	26						x			
3	6	24						x	x		
4	7	28							x		
5	8	18		x			x		x	x	x
6	9	29									
7	10	24	x		x	x			x	x	x
8	11	26			x				x	x	x
9	12	24		x				x	x	x	
10	13	26		x			x		x	x	x
10	14	26		x				x	x	x	x
10	15	21		x	x					x	x
11	16	23	x	x							
12	17	25		x	x						
13	18	23	x	x					x	x	x
14	19	16	x	x							x
15	20	16		x	x				x	x	x
15	22	14		x	x				x	x	x
16	21	19	x	x						x	
17	23	30	x	x	x				x	x	x
18	24	19	x	x							
19	25	19	x	x					x	x	x
20	26	29	x	x					x	x	x
21	27	23								x	x
Mediana (rango) diferencia de días entre inicio síntomas caso índice/caso adicional							24 (19-26)				
Media (DS) diferencia de días entre inicio síntomas caso índice/caso adicional							23 (4.74)				
Min-Max días entre inicio síntomas caso índice/caso adicional							14-30				

Nota: Núm Días: Número de días transcurridos entre el inicio de síntomas del caso índice y el caso adicional.
RS: Relaciones sexuales del caso índice por parte del caso adicional. **Saliva:** Contacto con saliva del caso índice por parte del caso adicional. **VOD:** Contacto con vómito-orina-deposiciones del caso índice por parte del caso adicional. **Sang:** Contacto con sangre del caso índice por parte del caso adicional. **LM:** Contacto con lactancia materna del caso índice por parte del caso adicional. **Su:** Contacto con sudor del caso índice por parte del caso adicional. **Asis:** Asistencia o cuidado al caso índice durante el curso de los síntomas por parte del caso adicional. **ES:** Compartir un espacio pequeño por mas de una hora entre el caso índice y el caso adicional. **DOR:** Dormir en la misma cama el caso índice y el caso adicional.

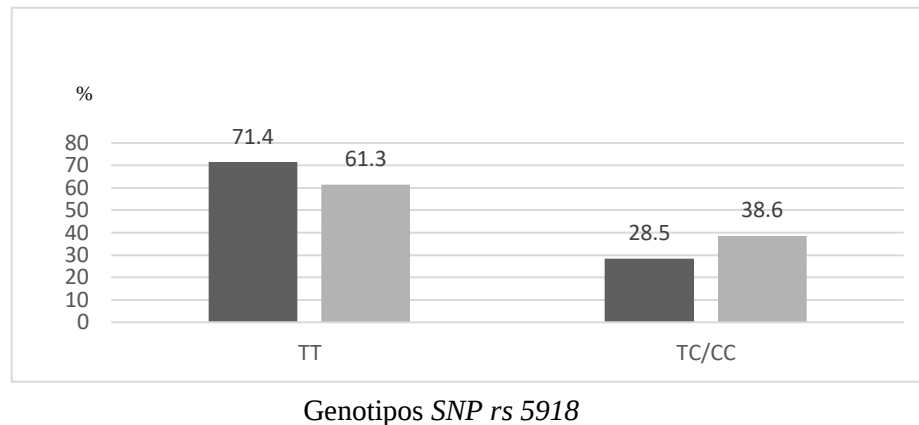
La asociación estadística entre las actividades de riesgo de exposición a un caso confirmado es descrita en la tabla 3.

Tabla 3. Asociación estadística entre actividades de riesgo interpersonal de contagio de HV por transmisión entre personas.

Actividades de riesgo interpersonal asociadas entre sí y con relación al desenlace clínico de contagio de HV por transmisión entre personas	P - value
Relaciones sexuales-contacto con saliva	0.00^a
Relaciones sexuales-pareja del caso índice	0.00^a
Pareja del caso índice-Asistencia al caso índice cuando presenta síntomas	0.27 ^a
Compartir espacios pequeños por más de 1 hora-Dormir con caso índice	0.00^a
Relaciones sexuales-contacto con sudor	0.17 ^a
Asistencia al caso índice cuando presenta síntomas-contacto con sudor	1.00 ^a
^aTest exacto de Fisher $p \leq 0.05$	

Otro aspecto evaluado en este estudio fue la variable genética del polimorfismo SNP rs5918. En la población de estudio el alelo definido como susceptible, se encontró en el 71% de los casos adicionales. Sin embargo, también estaba presente en el 61% de los contactos que no enfermaron (figura 3).

Figura 3: Distribución del genotipo SNP rs5918 en contactos que enfermaron y que no enfermaron.



■ **Contactos que enfermaron** ■ **Contactos que no enfermaron**

Al aplicar el modelo de regresión logística para la variable etnia y tipo de residencia, no mostró asociación estadísticamente significativa de la variable tipo de residencia para este resultado. Por otra parte, la variable etnia, muestra significancia al no analizarla en categorías, resultando como un factor protector de transformarse en un caso adicional para aquellos de raza Mapuche u otra en comparación con los de raza Hispana. Sin embargo, al analizarla en el mismo modelo de forma categórica, considerando la subdivisión de esta en Hispana, Mapuche y otras, pierde esta atribución (tabla 4).

Tabla 4. Modelo de regresión logística de las variables etnia y tipo de residencia en relación con la probabilidad de enfermar o no por exposición a un caso confirmado de HV.

Variable	OR	95 % IC	p
Etnia	0.25	0.06-0.93	0.03
Tipo de residencia	2.69	0.81-8.96	0.10

El análisis univariado de las actividades de exposición, mostró que tener contacto sexual aumenta el riesgo de transformarse en un caso adicional con un OR=3.6(IC 95%:1.3-9.9, p=0.01) comparado con no tenerlo. Otra de las variables que muestra significancia en el análisis univariado, es el contacto con sudor de un enfermo de HV, aumentando 12.6 las chances de enfermar comparado con la ausencia de exposición a esta actividad: OR=12.6 (IC 95%:1.3-114.5, p=0.02).

Al estudiar las actividades de exposición descritas en un modelo multivariado, los resultados mostraron que el ser pareja sexual y haber tenido contacto con sudor de un caso confirmado, aumenta el riesgo de transformarse en un caso adicional. Las opciones de enfermar por mantener relaciones sexuales, considerando la etnia y el contacto con sudor muestran un OR=5.28 (IC 95%:1.72-17.99, p=0.00) y el tener contacto con el sudor de un enfermo en el mismo análisis aumenta el riesgo de ser un caso adicional con un OR=15.94 (IC 95%:1.53-166.14, p=0.02)

comparado con aquellos sujetos que no se expusieron a estas actividades y eran de raza hispana (tabla 5).

Tabla 5. Modelo de regresión logística de las variables relaciones sexuales, contacto con sudor y etnia en relación con la probabilidad de enfermar o no por exposición a un caso confirmado de HV.

Variable	OR	95 % IC	p
Relaciones sexuales	5.28	1.72-17.99	0.004
Contacto con sudor	15.94	1.53-166.14	0.021
Etnia	0.17	0.02-1.31	0.089

Al excluir la variable etnia, los resultados muestran un aumento de las posibilidades de enfermar con las mismas actividades de riesgo ya descritas en los modelos anteriores (Tabla 6).

Tabla 6. Modelo de regresión logística multivariado de las variables relaciones sexuales y contacto con sudor con relación a la probabilidad de enfermar o no por exposición a un caso confirmado de HV.

Variable	OR	95 % IC	p
Relaciones sexuales	5.28	1.77-15.75	0.03
Contacto con sudor	19.5	1.91-198.34	0.012

Al realizar nuevas propuestas de modelos multivariados con interacciones basadas en el resultado de los análisis de la relación estadística entre las exposiciones riesgosas, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 7.

La interacción entre la actividad de haber tenido relaciones sexuales con el contacto con saliva de un caso no muestra cambios en el OR. Ser pareja y tener relaciones sexuales si mostró significancia estadística en los análisis para la población en estudio, mientras que compartir espacios pequeños y dormir juntos con un caso enfermo pareciera ser un factor protector (sin significancia estadística) comparado con no haber realizado estas actividades en conjunto.

Tabla 7. Modelo de regresión logística multivariado con interacciones.

Variable	OR	95 % IC	p
Rel.sexuales#Saliva	1	Omitido	
Rel.sexuales#Pareja	4.43	1.02-19.14	0.046
Espacios.pequeños#Dormir	0.26	0.23-4.21	0.09

En la tabla 8, se puede observar una nueva propuesta que incluye la interacción significativa encontrada, la cual pierde este efecto al analizarla en el conjunto.

Tabla 8. Modelo de regresión logística multivariado con interacciones significativas.

Variable	OR	95 % IC	p
Relaciones sexuales	5.28	1.77-15.75	0.03
Contacto con sudor	19.5	1.91-198.34	0.012
Rel.sexuales#Pareja	1	Omitido	

El modelo final elegido para esta población fue el modelo presentado en la tabla N° 6. Al comparar el modelo completo (variables que resultaron significativas y de interés clínico) versus el modelo reducido (contacto con sudor y relaciones sexuales) los AIC obtenidos fueron 84.099 y de 93.568, respectivamente.

En base a estos resultados y los criterios clínicos expuestos más adelante, se propone en la discusión un flujograma de sugerencia para la identificación y seguimiento de contactos cercanos a casos confirmados de HV, diferenciándolos según riesgo alto, moderado y bajo, asociado a las actividades de riesgo que hayan realizado.

Alto riesgo: Aquellos sujetos que hayan tenido contacto sexual, besos con transferencia de saliva, contacto con sudor, lactancia materna o asistencia directa del enfermo aunque sea en una sola oportunidad con contacto con fluidos orgánicos sin elementos de protección personal, son contactos que merecen un seguimiento estrecho clínico y virológico durante el período de incubación de la

enfermedad (PCR en sangre 1 vez por semanas por 5 semanas desde la última exposición).

Moderado riesgo: Aquellos contactos que tengan actividades de riesgo medio como asistir al enfermo, compartir elementos que puedan contener saliva y compartir espacios pequeños. Si el contacto tiene dos o más de estas actividades, se sugiere seguimiento virológico abreviado, PCR en sangre en los 10-20 días posterior a la última exposición, que corresponde a la mediana del tiempo donde es mas factible encontrar un caso positivo adicional y seguimiento clínico estricto.

Bajo riesgo: Aquellos sujetos que sean contactos con una sola actividad de riesgo medio o que hayan tenido aproximaciones con el caso enfermo de bajo riesgo, como compartir la misma casa, contactos por una sola vez (sin otras actividades de riesgo o contacto directo con fluidos) se sugiere seguimiento clínico por el periodo de incubación de 5 semanas y en caso de cualquier síntoma consultar de forma urgente aportando el antecedente epidemiológico de exposición, de forma de aportar a un diagnostico precoz.

12. DISCUSIÓN

En este estudio, de todos los contactos cercanos que estuvieron en seguimiento al exponerse a un caso confirmado de HV (n=225), el 11.7% se transformaron en casos adicionales cuya forma de infección más probable fue por vía persona a persona. Esta forma de contagio fue determinada tras el análisis de los periodos de incubación y luego de descartar otras actividades de riesgo ambiental que no calzaban con la historia natural de la enfermedad. Estudios previos identificaron como contactos cercanos a todos aquellos miembros que dormían bajo el mismo techo, realizando un gran aporte al seguimiento de este tipo de pacientes que antes simplemente no se consideraban en riesgo (17). En el estudio realizado por el grupo de Ferres et. al. (2007) (17), se establecen como actividades de riesgo de contagio interpersonal ser contacto sexual y cómo factor protector, dormir en una pieza distinta a la del enfermo. Esta información fue de gran valor para realizar los seguimientos prospectivos que vinieron a continuación, permitiendo identificar de manera más específica a aquellos contactos que se les podía ofrecer un diagnóstico precoz.

Pensar que el dormir en otra pieza puede ser un factor protector por si solo, pudiese ser algo controversial. Esta conclusión puede prestarse para confusión

con otras variables que no fueron controladas en este estudio. Por ejemplo, asumir que si duerme en una habitación distinta pudiese ser alguien que no es tan cercano y solo vive en la misma casa o algún contacto que no realizó actividades cotidianas que represente peligro de exposición a fluidos del caso enfermo. Mientras que el solo hecho de compartir la pieza, ya implicaría probablemente la concomitancia de varias de las actividades riesgo en estudio.

Del total de contactos que fueron analizados con sus diferentes actividades de riesgo para este tipo de contagio, se desprenden otras actividades que podrían constituir un peligro para los contactos de pacientes enfermos que se deben incorporar y considerar en futuros seguimientos de contactos de casos confirmados de ANDV. Contrario a los datos epidemiológicos de los casos de HV adquiridos de manera ambiental, la mayoría de los contactos en seguimiento y por ende de los casos adicionales, son de sexo femenino. Si bien esta variable no constituye un factor de riesgo para enfermar, si es importante considerar los roles que desempeñan muchas mujeres tanto como cuidadoras del caso enfermo o pareja. Este hecho se observa en el análisis descriptivo presentado en este estudio donde se observa que la mayoría de los casos adicionales tienen relación de pareja con los casos desde los cuales se contagiaron. Si bien, la relación familiar o social con el caso primario no resulta significativa, ser pareja es una de las actividades de riesgo que se relaciona con otra variable que si lo es (mantener

relaciones sexuales con un caso enfermo), situación que parece razonable al considerar ambas variables (17).

De los contactos estudiados, no hay ninguno de ellos que haya realizado alguna actividad de riesgo (cualquiera de estas) con más de 15 días de anterioridad a la confirmación diagnóstica del caso al que se expuso que se haya enfermado. Ello permite hipotetizar que efectivamente el periodo prodrómico y algunos días antes del inicio de síntomas, es el lapso de mayor riesgo de transmisión. Ferres et. al. (2007) describieron que se puede detectar viremia hasta 15 días antes del inicio de síntomas, por lo que hasta ese período parece especialmente razonable considerar actividades de riesgo que impliquen contactos con fluidos, como por ejemplo, mantener relaciones sexuales, besos con significativa transferencia de saliva o lactancia materna entre otras.

Al analizar las actividades de riesgo según la relación estadística que existe entre ellas para esta población, se encontraron asociaciones interesantes de considerar al momento de identificar nuevos contactos, ya que son actividades que pueden presentarse de manera conjunta y habitual. No hay contactos que hayan enfermado por realizar solo una actividad de riesgo que no implicara transferencia o contacto con fluidos, por ejemplo, solo vivir en la misma casa.

Por otra parte, si hay quienes enfermaron por realizar este tipo de actividades en combinación con una actividad que implicara una mayor transferencia o contacto con fluidos o solo esta última, pero de forma reiterada durante el periodo de riesgo de transmisión de la enfermedad (48). Aún es desconocido si la carga viral que se traspasa de un enfermo a un contacto tiene relación con la capacidad de generar una transmisión efectiva. Sin embargo, hay casos que podrían apoyar la idea del aumento del riesgo de enfermar por exposiciones reiteradas a una actividad que representa opciones de transferencia viral entre un caso índice y un contacto (48).

En general son las parejas y cuidadores al momento en que los pacientes presentan síntomas quienes se exponen fuertemente al riesgo de enfermar. Ambos roles pueden implicar contacto sexual, contacto con sudor, además de compartir otras actividades rutinarias en espacios pequeños, lo que probablemente favorecería actos cotidianos que impliquen exposiciones con intercambios de fluidos que pudiesen constituir riesgo de transmisión del virus. Por ejemplo, dormir con la persona enferma para poder asistirlo, cambiar de ropa, apoyo para realizar necesidades básicas entre otras que se han descrito en la literatura con resultado de casos adicionales que no tienen otra fuente de exposición que explique la enfermedad (17, 24). Ser pareja y el contacto sexual, son actividades que muestran relación estadística significativa para estos análisis

y en el modelo de regresión logística que considera ambas como una interacción. Sin embargo, no se observó el efecto en conjunto de estas en el modelo final elegido. De todas formas, dada su relevancia clínica es importante considerarlas como posibles factores de riesgo que pudiesen implicar otras actividades con alta transferencia de fluidos que puedan ser riesgosos para una transmisión efectiva de la enfermedad. Una opción que podría explicar este hecho, del por qué no se observa su efecto en el conjunto, podría ser que, si bien la mayoría de los contactos son pareja, los restantes contactos adicionales tienen otro tipo de relación familiar o de amistad con el caso desde el cual enfermaron, por lo que el contacto sexual no se reporta en esas relaciones.

En el caso de compartir espacios pequeños por más de una hora y su relación estadística con dormir junto a un caso enfermo, no muestra significancia estadística para el análisis de ambas en interacción y su resultado es un OR protector. Esto no se condice con la realidad clínica en la cual esperaríamos encontrar que en la presencia de ambos fuera nula o de riesgo para enfermar, ya que exponerse en ningún caso debería ser protector.

El contacto con el sudor no se ha descrito como fuente de riesgo de contagio, sin embargo, existe evidencia de pacientes con HV que describen diaforesis como

parte de los principales síntomas que los aquejan (19). En esta cohorte, 14 casos índices (n=149, (9.4%)) la reportaron de manera espontánea en la anamnesis. Si bien, este no es un síntoma característico de la enfermedad, algunos estudios muestran la transpiración abundante dentro de los síntomas que son reportados por los pacientes como una de las principales molestias en la fase aguda de la enfermedad (12,18,19).

En la población analizada, el contacto con el sudor de un enfermo de HV resulta significativo. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con precaución, ya que su intervalo de confianza es bastante amplio. Esto puede deberse al tamaño o selección de la muestra, pero resulta interesante considerarlo para nuevos estudios y seguimientos de futuros contactos en riesgo. El grupo de la Dra. Marcela Ferres en el año 2007 publicó un estudio que valida la transmisión persona a persona como algo posible y real. Dentro de los casos que ahí se describen, hay uno en particular de reporte de infección nosocomial. En el análisis dirigido de este caso, la única actividad de riesgo fue el cambio de ropa de cama y asistencia para levantarse, lo cual podría hacer especular que dichos elementos hayan tenido fluidos como el sudor, que al manipularlos, sacudirlos y transportarlos pudiesen haber sido una potencial fuente de contagio (24).

No está documentada la presencia del virus con RT-PCR en fluidos como el sudor para HV, pero si hay otras enfermedades como el Ébola, SARSCoV-1 y Hepatitis B en que se han encontrado virus en hisopados de este fluido (49-52). Sin embargo, solo en el caso de Ébola existen ensayos in vitro de su capacidad infectiva (49). Aunque el sudor no ha sido estudiado en particular para HV, si existen otros estudios que han documentado la presencia de este en otros fluidos como la saliva, fluido gingival crevicular y leche materna (30). La confirmación del virus en otros fluidos corporales mantiene la opción de que el sudor también pudiese contenerlo.

En el caso de la leche materna, este fluido no resulta significativo en los análisis de este estudio. En esta cohorte se tuvieron dos casos que se expusieron con esta actividad a un caso confirmado durante su periodo prodrómico. En ambos casos, se registraron a los hijo/as como casos adicionales, lo que corresponde al 100% de los expuestos, razón por la cual esta actividad es de gran relevancia clínica y pudiese ser que su significancia estadística se limite a la frecuencia en que ocurrió como actividad de exposición en esta muestra (48).

Otro factor evaluado en la literatura es la variable genética del polimorfismo SNP rs5918, cuya distribución en la población chilena fue descrita en 477 sujetos sanos (33). En los resultados para esta muestra se observa la presencia de este SNP en un 84.5% para el genotipo TT, 13.4 y 2.1% para los genotipos TC y CC,

respectivamente. Martínez et al. (2019) analizaron este polimorfismo en casos y contactos de HV (independiente del mecanismo de contagio) y encontraron una mayor prevalencia del genotipo TT en los casos (89.2 vs 60%; $p < 0.05$) comparado con los otros genotipos (33). Esta variable fue considerada en los análisis de este estudio y según los datos reportados se esperaba encontrar el alelo susceptible en mayor prevalencia en los casos adicionales versus los contactos que no enfermaron. Sin embargo, en esta muestra el análisis no resulta estadísticamente significativo. Esta limitación se puede deber al tamaño o la selección de la muestra, pero cabe destacar que al graficarla se observa una mayor frecuencia los contactos enfermos con esta variación genética (alelo susceptible). Más del 70% de los contactos que enfermaron tenían el alelo definido como susceptible. Esto permite inferir que esta variación genética implicaría que no es una característica determinante para transformarse en un caso adicional, pero si resulta interesante de continuar estudiando. Dados los hallazgos del estudio mencionado, se realizó un análisis univariado por regresión logística de esta variable, indicando que entre quienes no enfermaron, el no tener el alelo susceptible, se comporta como un factor protector, disminuyendo las chances de enfermar en un 80% ($p=0.009$) para esta población.

En cuanto a la selección de modelo estadístico, si bien, el modelo completo explicaría levemente más que el modelo reducido, se seleccionó este último ya

que esta pequeña diferencia podría ser eventualmente explicada por actividades, que como se ha discutido, que pudiesen haber ocurrido de manera conjunta. Situación que podría potenciar el riesgo y el efecto de lo que esta pasando en el conjunto o tal vez podría haber existir cierta colinealidad entre variables.

Basado en estos análisis y de acuerdo con el comportamiento clínico observado en esta enfermedad, se propone un flujograma de sugerencia para la identificación y seguimiento de contactos cercanos a casos confirmados de HV. Esta propuesta está basada en las actividades de riesgo epidemiológicas que implican acciones con transferencias de fluidos que podrían transformar contactos cercanos en casos adicionales de la enfermedad (anexo 3).

13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estos análisis provienen de un estudio de cohorte previo. Si bien el estudio en el que los datos fueron obtenidos se relaciona con el objetivo desarrollado, no fue elaborado para este propósito específico. La ocurrencia del evento es relativamente baja por lo que el tamaño de la muestra dificulta los análisis y sus conclusiones.

A pesar de contar con data que proviene de un proyecto multicéntrico, el hecho de ser una vía de contagio poco habitual y que la participación en el estudio era voluntaria, puede haber casos de conglomerados por contagio interpersonal que no se reportaron en estos análisis.

Las actividades de riesgo detalladas en este estudio fueron obtenidas por medio de un cuestionario aplicado al momento de enrolar los casos enfermos e identificar sus contactos, por lo tanto, el reporte de actividades puede tener sesgo de memoria que pudiese alterar la información exacta de la exposición y su frecuencia en el tiempo.

14. CONCLUSIONES

- Aquellos contactos cercanos que han compartido ciertas exposiciones de riesgo de traspaso de fluidos, durante el periodo prodrómico o de incubación con un caso enfermo de HV, son contactos que presentaron mayor riesgo de adquirir la infección por ANDV a través del mecanismo de transmisión persona a persona comparado con contactos cercanos que no se transformaron en casos adicionales tras exponerse a distintas actividades.
- Los resultados de este estudio muestran que solo realizar una actividad de riesgo que implique por ejemplo el contacto sexual o con fluidos como el sudor, puede ser suficiente para aumentar las chances de transmisión entre personas. La posibilidad de enfermar dependerá del tipo de actividades que se realicen y aun es materia de estudio determinar si el número de veces y el período en que se realizan pueden afectar en la transmisión efectiva de la enfermedad.
- Se pudo identificar que haber tenido relaciones sexuales o contacto con sudor con un caso de HV confirmado, son actividades que aumentan

significativamente el riesgo de convertirse en un caso adicional de HV comparado con no haber realizado estas actividades.

- El polimorfismo del SNP rs5918 (L33P) no resultó ser estadísticamente significativo, pero si se observa que los contactos que enfermaron presentaron una mayor frecuencia del alelo definido como susceptible.
- En base a estos resultados se propone pesquisar y seguir a los contactos diferenciándolos según riesgo alto, moderado y bajo, asociado a las actividades de riesgo que hayan realizado (figura 4).

15. REFERENCIAS

1. Padula, PJ, Edelstein, A., Miguel, Sdl, López, NM, Rossi, CM y Rabinovich, RD (1998). Brote del síndrome pulmonar por hantavirus en Argentina: evidencia molecular de la transmisión de persona a persona del virus de los Andes. *Virology*, 241 (2), 323–330.
2. Pizarro E, Navarrete M, Mendez C, Zaror L, Mansilla C, Tapia M, et al. Immunocytochemical and Ultrastructural Evidence Supporting That Andes Hantavirus (ANDV) Is Transmitted Person-to-Person Through the Respiratory and/or Salivary Pathways. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 8 de septiembre de 2020];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02992/full>
3. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging infectious diseases*. 1997;3(2):95-104.
4. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerging Infectious Diseases*. 1998;4(4):687-94.
5. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, Mills JN, Peters CJ, Segura EL. Un brote inusual de hantavirus en el sur de Argentina: ¿transmisión de persona a persona? Grupo de estudio del síndrome pulmonar por hantavirus para la Patagonia. *Emerging Infectious Diseases*. 1997 Apr-Jun;3(2):171-4
6. Plavetic P, Hantavirus: geographical distribution among the wild rodents in Chile. *Revista chilena de infectología*. 2000;17(3):186-96.
7. Baró M, Vergara J, Navarrete M. Hantavirus in Chile. A review and case analysis since 1975. *Rev. Méd. Chile* v.127 n.12 Santiago dic. 1999.
8. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento del síndrome cardiopulmonar por Hantavirus. 2003.
9. Vial P, Valdivieso F, Ferres M. Manejo del paciente crítico con síndrome cardiopulmonar por Hantavirus. Primera edición. Chile. Publicado por programa de Hantavirus Ecología y Enfermedad en Chile, 2004.

10. Vial P. Actualización Hantavirus en Chile, XXXIV congreso de Infectología. Sociedad Chilena de Infectología, 2017. Disponible en: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2017/presentaciones/congreso/4_sabado/9.pdf
11. Ministerio de Salud de Chile, Circular 4F/09. Infección por Hantavirus: Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Laboratorio, 9 de febrero 1998.
12. Sotomayor V., Andrea M. Olea N., Labraña A. Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus: Chile-2007. Revista chilena de infectología. febrero de 2009;26(1):68-86.
13. Castillo H. C, Ossa A. G. Cardiopulmonary syndrome due to andes virus in Chile. Revista chilena de enfermedades respiratorias. enero de 2002;18(1):35-46.
14. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Solicitud ley de transparencia. Base datos sujetos sospecha Hanta virus, febrero 2020.
15. Departamento de Epidemiología ministerio de salud, Gobierno de Chile, Minuta situación *Hantavirus*, 30/6/2019
16. Sotomayor V, Aguilera X. Hantavirus en Chile. Rev.Chi.Infect. 2000;17(3):220–32.
17. Ferres M, Vial P, Marco C, Yáñez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. The Journal of infectious diseases. 2007;195(11):1563-71.
18. Vial, PA, Valdivieso, F., Mertz, G., Castillo, C., Belmar, E., Delgado, I., ... Ferrés, M. Período de incubación del síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Emerging Infectious Diseases. 2006, 12 (8), 1271-1273.
19. Manifestación clínica | Hantavirus | DHCPP | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. 2019 [citado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hps/clinical-manifestation.html>
20. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. Emerging Infectious Diseases. diciembre de 2005;11(12):1848-53.

21. Cox CV, R FV, V AC, B ID, E GR, R EL, et al. Factores de riesgo sociodemográficos del síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Revista Chilena de Infectología [Internet]. 25 de agosto de 2019 [citado 9 de septiembre de 2020];36(4). Disponible en: <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/302>

1.

22.Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. Emerging Infectious Diseases. 1997;3(2):95-104.

23.Castillo C, Mardones J, Villagra E. Prevalencia de anticuerpos anti-hantavirus en personal de salud en contacto directo con pacientes portadores del síndrome pulmonar por hantavirus. Temuco 1997 a 1999. RevMéd Chile 2000; 128: 735-9.

24. Martinez-Valdebenito, C., Calvo, M., Vial, C., Mansilla, R., Marco, C., Palma, R. E., Ferrés, M. Person-to-Person Household and Nosocomial Transmission of Andes Hantavirus, Southern Chile, 2011. Emerging Infectious Diseases. 2014. 20(10), 1637–1644.

25. Martinez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suárez P, Bogni L, Padula PJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina, 1995–2008. Emerging Infectious Diseases. 2010;16(12):1853-60.

26.Argentina y refuerzo de medidas de prevención, control, vigilancia y manejo de casos y contactos de Hantavirus. [internet] Disponible en http://epi.minsal.cl/wpcontent/uploads/2019/02/ORD_229_Informa_Brote_Hanta_Virus.pdf

27.Navarrete M., Pizarro E., Méndez C., Salazar P., Padula P., Zaror L., et al. (2007) " Hantavirus y distribución en pulmón humano y glándula salival ", en Actas de los resúmenes de la VII Conferencia Internacional sobre HFRS, HPS y Hantavirus. 13 al 15 de junio 2007, Buenos Aires.

28. Padula P, Figueroa R, Navarrete M, Pizarro E, Cadiz R, Bellomo C, Jofre C, Zaror L, Rodriguez E, Murúa R. Estudio de transmisión de la infección por hantavirus de los Andes en roedores sigmodontinos silvestres.J Virol. 2004 Nov; 78 (21): 11972-9

29. Martinez-Valdebenito Constanza BG, Marco Claudia, Tischler Nicole, Valdivieso Francisca, Vial Pablo, Mertz Gregory, Hjelle Brian, Ferrés Marcela. Detección de virus andes infectivo en diferentes fluidos biológicos desde pacientes con infección aguda por hantavirus, Congreso Sociedad Chilena de Infectología; NOV 2014; Puerto Varas, Chile.
30. Martinez-Valdebenito , Andaur C, Angulo J, Henriquez C, Ferrés M., Le Corre N. Characterization of oral immunity in cases and close household contacts exposed to Andes *Orthohantavirus* (ANDV), *Frontiers in Microbiology*. Manuscrito en Revisión.
31. Gordis L. Epidemiología. Elsevier, España, 2005.
32. Chapman, Stephen J. y Adrian VS Hill. "Susceptibilidad genética humana a las enfermedades infecciosas". *Nature Reviews Genetics* 13.3 (2012): 175-188.
33. Martínez-Valdebenito, C., Angulo, J., Le Corre, N., Marco, C., Vial, C., Miquel, J., ... Ferrés, M. (2019). A Single-Nucleotide Polymorphism of $\alpha\text{V}\beta 3$ Integrin Is Associated with the Andes Virus Infection Susceptibility. *Viruses*, 11(2), 169. *reviews Genetics* 2012;13:175-88.
34. Lee, J.T., C.M. Kim, and V. Ramakrishnan, Microbiome and disease in the upper airway. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019. 19(1): p. 1-6. Bellinghausen, C., et al., Viral-bacterial interactions in the respiratory tract. *J Gen Virol*, 2016. 97(12): p. 3089-3102.
35. Steenhuijsen Pijters, W.A., et al., Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. 194(9): p. 1104-1115. 31
36. Pichon, M., B. Lina, and L. Josset, Impact of the Respiratory Microbiome on Host Responses to Respiratory Viral Infection. *Vaccines (Basel)*, 2017. 5(4): 40.
37. Robinson, C.M. and J.K. Pfeiffer, Viruses and the Microbiota. *Annu Rev Virol*, 2014. 1: p. 55-69.
38. Angulo, J., et al., Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017. 11(7): p. e0005757.
39. Maleki, K.T., et al., Serum Markers Associated with Severity and Outcome of Hantavirus Pulmonary Syndrome. *J Infect Dis*, 2019. 219(11): 1832-1840.

40. Barriga GP, Martinez-Valdebenito C, Galeno H, Ferres M, Lozach PY, Tischler ND. A rapid method for infectivity titration of Andes hantavirus using flow cytometry. *Journal of virological methods*. 2013;193(2):291-4.
41. Chapaman L, Mertz G, Peters C, Jolson H, Kahn A, Ksiazek et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antivir Ther*. 1999; 4 (4): 211-9.
42. Vial, P. A., Valdivieso, F., Calvo, M., Rioseco, M. L., Riquelme, R., ... Mertz, G. J. (2014). A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome by ANDV. *Antiviral Therapy*, 20(4), 377–386.
43. Ferrés M, Proyecto FONDECYT regular número 1161197, Chile, 2016-2020.
44. Ferrés M, Proyecto financiado por NIH/NIAID Número ICIDR 3 U19 AI045452 2001-2008.
45. Centers for Disease Control and Prevention. CDC: Hantavirus Disease information for Medical Providers. [Consultado 25 Octubre de 2018]. Disponible en <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/index.html>
46. López, R., Pérez-Araos, R., Salazar, Á., Ulloa, AL, Vial, C., Vial, PA, y Graf, J. (2019). Caracterización hemodinámica y de permeabilidad pulmonar del síndrome cardiopulmonar por hantavirus mediante termodilución transpulmonar. *Virus*, 11 (10), 900.
47. Manual de procedimientos para administración de plasma inmune para infección por hantavirus (versión 2.0) Ministerio de salud división de prevención y control de enfermedades departamento de enfermedades transmisibles. febrero 2018.
48. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Henríquez C, Vera-Otárola J, Vergara MJ, et al. Mother-to-Child Transmission of Andes Virus through Breast Milk, Chile. *Emerg Infect Dis*. agosto de 2020;26(8):1885-8.
49. Vetter P, Fischer II W, Schibler M, Jacobs M, Bausch D, Kaiser L. Ebola virus Shedding and Transmission: review of current evidence. *The Journal Infectious Diseases*. 2016;214(suppl 3):S177-S184.

50. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology*. 2004;203(2):622-30
51. Bereket-Yücel S. Risk of hepatitis B infections in Olympic wrestling. *Br J SportsMed*. mayo de 2007;41(5):306-10.
52. Transmisión de Virus Hepatitis B en la Práctica Médica Ambulatoria: Foco de Atención en Salud Pública - Medwave [Internet]. [citado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave>.

16.REFERENCIAS FIGURAS

1. Manu Mitra. Complejidad del hantavirus, sus rasgos y tratamiento. Am J Biomed Sci & Res. 2019 - 2 (6). AJBSR.MS.ID.000620.

17.ANEXO

ANEXO 1. Descripción de las variables en estudio

Variable	Operacionalización	Tipo	Escala
Resultado final	Resultado de enfermedad del contacto en seguimiento: -Positivo -Negativo	Categórica Dicotómica	Nominal
Edad	Edad en número de años	Cuantitativa	Continua
Genero	Sexo biológico Hombre/Mujer	Categórica Dicotómica	Nominal
Alelo	Presencia de alelo definido como protector o no para la infección.	Categórica Dicotómica	Nominal
Etnia	Raza étnica -Hispano -No hispano -Pueblo originario	Categórica Policotómica	Nominal
Clasificación domicilio particular	Características del lugar de residencia, -Urbano	Categórica Policotómica	Nominal

	-Semi Urbano -Rural		
Relación con el caso índice	-Pareja -Hijo/a -Madre/Padre -Otro familiar -Otro: amigo, relación laboral, nosocomial	Categórica Policotómica	Nominal
Exposición a fluidos del caso índice			
Saliva	Tuvo contacto con saliva del caso enfermo: -Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal
Relaciones sexuales	Tuvo relaciones sexuales con el caso enfermo: -Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal
Orina, Vómitos y/o Deposiciones	Tuvo contacto orina, vomito y/o deposiciones del caso enfermo: -Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal
Lactancia materna	Tuvo contacto (alimentación) leche materna del caso enfermo: -Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal

Sudor	Tuvo contacto con sudor del caso enfermo: -Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal
Actividades de riesgo			
Dormir con el caso índice	-Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal
Cuidar al caso índice en la fase aguda de la enfermedad	-Sí -No	Categórica Dicotómica	Nominal

ANEXO 2. Aprobación ética



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO | CEC MED UC

ACTA DE APROBACIÓN ÉTICA PARA PROYECTOS FONDECYT/CONICYT A SER REALIZADOS EN PERSONAS

Nº del Proyecto : 16-092

Fecha de aprobación: 19/05/2016

Investigador Responsable: Dra. Marcela Ferres Garrido
Departamento de Infectología e Inmunología Pediátrica
División de Pediatría

Título del Proyecto: Cuasi especies virales, factores inmunes orales y constitutivos del hospedero en pacientes infectados y expuestos al hantavirus Andes: Rol en infección y transmisión.

Sitio de realización: Departamento de Infectología e Inmunología Pediátrica.

Institución Patrocinador: Pontificia Universidad Católica de Chile

Financiamiento: Fondecyt Regular 2016

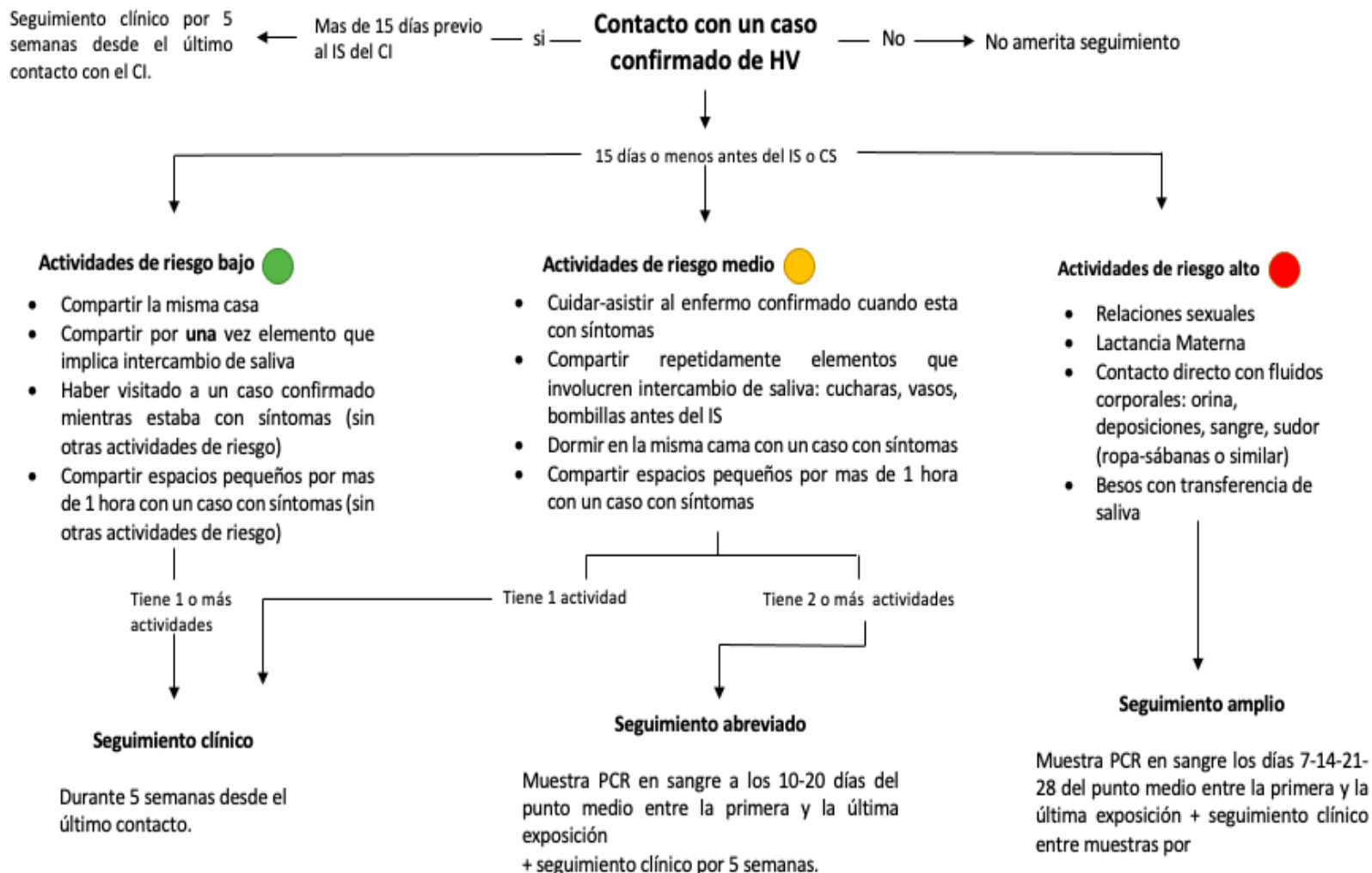
Documentación recibida:

- Proyecto Fondecyt en referencia.
- Asentimiento de Niño Caso Índice, 30 de marzo de 2016, versión 1.0
- Asentimiento Niño Contacto, 30 de marzo, versión 1.0
- Documento de consentimiento informado para Contacto Niño, 30 de marzo de 2016, versión 1.0
- Documento de consentimiento informado para Caso Índice Adulto, 30 de marzo de 2016, versión 1.0
- Documento de consentimiento informado para Caso Índice Niños de 2 a 17 años, versión 1.0 de marzo de 2016.
- Documento de consentimiento informado para Contacto adulto, versión 1.0 de marzo de 2016.
- Carta de respaldo del Jefe de División de Pediatría, Dr. Alvaro González
- Documento de Dispensa de Consentimiento informado

Propósitos del Estudio:

Este es un estudio que describirá las cuasiespecies de hantavirus Andes en pacientes infectados y evaluará la respuesta inmune oral y factores constitutivos en pacientes infectados comparados con personas expuestas pero seronegativas a hantavirus Andes.

ANEXO 3. Flujograma de sugerencia para la identificación y seguimiento de contactos cercanos a casos confirmados de Hantavirus.



Nota: HV: Hantavirus IS: inicio de síntomas/ CI: Caso índice / CS: con síntomas

Seguimiento clínico: Control de temperatura diario. Alerta a síntomas como: fatiga, alteraciones gastrointestinales: vómitos, diarrea, dolores musculares, fiebre, cefalea, alteraciones visuales, si presenta cualquiera de estas alteraciones debe consultar inmediatamente a un centro de salud, indicando su relación epidemiológica con un caso confirmado de Hantavirus. Para aquellos que estén en la categoría de seguimiento abreviado o amplio: mantener medidas reducción de riesgo en sus casas evitando realizar acciones de riesgo durante el período de seguimiento.