



“Descripción epidemiológica del Hantavirus en Uruguay 2018-2021”

Investigación de pregrado

Ciclo de Metodología científica II, grupo 80

Estudiantes

Karen Nayari Ciaccio Teliz
Federico Agnello Ferrara Sosa
Leandro Gómez Carassale
Maria Silvia González Reyes
Bruno Martin Machado Rivero
Jorge Federico Sosa Dias Carneiro

Tutores

Prof. adjunta Dra. Zelika Criscuolo
Asistente Dr. Leandro Blanco

Índice

Resumen	3
Introducción	5
Generalidades del Hantavirus	6
Reservorios Naturales y Transmisión	6
Epidemiología	7
Patogenia	7
Manifestaciones clínicas	8
Estudio diagnóstico	9
Tratamiento	10
Objetivos	11
Metodología	12
Potenciales sesgos	13
Tabla de variables del estudio.	14
Resultados	17
Tabla 1. Características de la población con diagnóstico serológico positivo de Hantavirus en el período 2018-2021.	17
Fig. 1. Distribución de tasa de incidencia 2018-2021.	18
Fig. 2. Distribución etárea de la población	19
Fig. 3. Relación de letalidad por grupo etéreo	19
Fig. 4. Distribución de casos por departamentos de Uruguay.	20
Fig. 5. Letalidad discriminada por departamento de Uruguay.	20
Fig. 6. Distribución de casos confirmados según lugar de residencia.	21
Fig. 7. Frecuencia de casos según factores ambientales de riesgo.	21
Fig. 8. Distribución de síntomas en casos confirmados.	22
Fig. 9. Relación de la letalidad con la sintomatología.	22
Fig. 10. Distribución de resultados paraclínicos en casos confirmados.	23
Fig. 11. Relación de la letalidad con las variables de la paraclínica.	24
Discusión	25
Conclusiones	27
Bibliografía	27
Anexos	29
Anexo 1: Formulario de denuncia de enfermedades zoonóticas del Ministerio de Salud Pública	29

Resumen

Introducción: la enfermedad por Hantavirus es una zoonosis de distribución mundial, emergente y potencialmente grave. En Uruguay, la transmiten los roedores de localización peridomiciliaria, áreas suburbanas y rurales. La incidencia es de 150.000 a 200.000 casos nuevos por año a nivel mundial y hasta 300 casos en las Américas. Desde 1997, el Ministerio de Salud Pública de Uruguay (MSP) inició la vigilancia y el diagnóstico de síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), que es la forma de presentación clínica más frecuente en América. Hasta el 2019 se han identificado 271 casos y afectan principalmente a la población joven trabajadora con una mortalidad de hasta el 50%.

Objetivos: describir las características clínicas, epidemiológicas y ocupacionales de los pacientes con enfermedad por Hantavirus en Uruguay, en los años previos a la pandemia (2018-2019) y durante la pandemia (2020-2021) por SARS-COV 2.

Metodología: se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo corte transversal, donde se incluyeron todos los pacientes con infección por Hantavirus confirmados serológicamente y denunciados al MSP, entre los años 2018 al 2021, en todo el territorio oriental. Se analizaron las variables clínicas y demográficas presentes en el formulario de denuncia obligatoria del MSP de enfermedades zoonóticas. Se calcularon la incidencia y la letalidad y se evaluaron factores asociados a esta última.

Resultados: de 58 casos confirmados entre los años 2018-2021 se observó un descenso de la incidencia y letalidad de la enfermedad comparando el período pre pandemia con los casos durante el transcurso de la misma. La franja etaria más afectada corresponde a la de 15-39 años.

Palabras clave: Hantavirus, Uruguay, epidemiología, pandemia, sars-cov-2.

Abstract: Hantavirus disease is a world-wide zoonosis, emergent and potentially severe. In Uruguay, it is transmitted by domestic, suburban areas and rural mice. The incidence is 150.000 to 200.000 new cases per year worldwide, and up to 300 cases in America. Since 1997, the uruguayan Ministerio de Salud Pública (MSP) started the vigilance and diagnosis of the Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS), the most frequent clinical presentation in America. Until 2019, 271 cases have been identified, and mainly affect the young working population with a death rate of up to 50%.

Objectives: Describe the clinical, epidemiological and occupational characteristics of the patients with Hantavirus disease in Uruguay, pre- and during the SARS-COV 2 pandemic.

Methodology: an observational, descriptive and cross-sectional study was made where every patient with Hantavirus disease serologically confirmed and denounced to de MSP were included, between 2018 to 2021, in the whole national territory. Every clinical and demographic variable in the MSP's

denounce form for zoonotic diseases were analyzed. Incidence and lethality were calculated and their associated factors were evaluated.

Results: from 58 confirmed cases from 2018 to 2021, a descendent incidence and lethality in the disease was observed comparing pre- and during pandemic periods. The most affected age range between the patients was between 15-39 years.

Keywords: Hantavirus, Uruguay, epidemiology, pandemic, sars-cov-2.

Introducción y justificación del trabajo.

La enfermedad por Hantavirus es una zoonosis de distribución mundial y potencialmente grave, cuyo agente etiológico es el virus Hanta, perteneciente a la familia Bunyaviridae, género Hantavirus.

Existen 28 especies del género Hantavirus que pueden causar enfermedad en el ser humano (1). La distribución geográfica del virus en el mundo es amplia y está relacionada con la localización de su reservorio (roedores y pequeños animales insectívoros).

La incidencia es de 150.000 a 200.000 casos al año a nivel mundial y hasta 300 casos anuales en las Américas, en donde al menos 13 países presentan áreas endémicas de la enfermedad, configurando un problema para la salud pública (2,3).

En 1997, el Ministerio de Salud Pública (MSP) inició la vigilancia y el diagnóstico de síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en Uruguay. Desde entonces se han identificado 281 casos totales entre los años 1997 al 2020.

Se transmite al ser humano por inhalación de aerosoles contaminados con partículas virales, que provienen de las heces, saliva y orina de los roedores infectados crónicamente. Los ratones que en nuestro medio actúan como vectores son el ratón de campo u hocicudo y ratón colilargo; chico y grande (4). Los mismos se encuentran en zonas peridomiciliarias, zonas rurales y cañadas, como fue evidenciado por un estudio recientemente publicado por el MSP.

Según distribución y manifestaciones clínicas se clasifican en: Hantavirus del Nuevo Mundo, presente en América, que se manifiesta con SCPH y Hantavirus del Viejo Mundo, en Eurasia, que produce fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) (2,5). En Uruguay sólo se ha descrito el SCPH, que es la forma de presentación clínica más grave y que hasta el período pre pandemia de SARS-COV 2 se comportó como una enfermedad emergente.

El cuadro clínico tiene tres fases; prodrómica, cardiopulmonar y de convalecencia, con una mortalidad variable reportada alrededor del 40-50% (4). El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica con hincapié en el interrogatorio sobre antecedentes de exposición de riesgo, así como la detección de anticuerpos IgM e IgG específicos en suero de los pacientes infectados.

No existe ningún tipo de tratamiento específico aprobado por la FDA para prevenir o tratar la enfermedad, por lo que el tratamiento es de sostén.

Por lo mencionado anteriormente, consideramos importante describir las manifestaciones clínicas y demográficas de los casos de Hantavirus en Uruguay así como también comparar la situación epidemiológica de la enfermedad en nuestro país en los años previos a la pandemia y durante la pandemia por SARS-COV 2. Esto ayudaría a conocer el comportamiento de la enfermedad durante el transcurso de la pandemia y eventualmente desarrollar estrategias que permitan disminuir el número de casos (2,6,7).

Marco Teórico de la enfermedad por Hantavirus.

Generalidades del Hantavirus

El nombre Hantavirus proviene del río Hantaan, situado en Corea, donde se identificó inicialmente la enfermedad alrededor de 1950, tras una gran epidemia. Sin embargo, el agente causal no se logró identificar hasta el año 1980 (8).

El Hantavirus pertenece a la familia Bunyaviridae y se distingue de los otros géneros por tener como reservorio principal a los roedores. Los más estudiados son los tipos: Hantaan, Puumala, Seus, Virus Sin Nombre, Orán, Andes, Lechiguana, Bermejo y Laguna Negra. Se clasifican en genotipos según su composición y secuencia de ARN (9).

Se describe como un virus compuesto por 3 ARN monocatenarios de polaridad negativa, de forma esférica, envoltura lipídica y un tamaño de 80 a 120 nm de diámetro aproximado.

El Hantavirus forma un complejo de glicoproteínas con los receptores de superficie celular del huésped, y es a través de estos que se produce la adherencia y la fusión de la membrana viral y celular, con la consecuente inclusión del contenido del virión. Tienen la capacidad de infectar células endoteliales, macrófagos, células dendríticas y linfocitos (9).

Reservorios Naturales y Transmisión

El principal reservorio y vector de transmisión del virus en humanos en nuestro medio es el roedor de campo, específicamente el ratón Colilargo chico, Colilargo grande y ratón Hociudo. El virus circula entre ellos por transmisión horizontal, infectándolos crónicamente y, aunque se acepta que son sólo portadores, algunos estudios demuestran un impacto negativo en la supervivencia de estos roedores (1). El virus se propaga al medio ambiente a través de la orina, heces y saliva del huésped natural. El ser humano se contagia por inhalación de aerosoles cargados de partículas virales. Como el Hantavirus puede permanecer en un ambiente templado hasta 15 días, no se requiere necesariamente de la interacción directa con el roedor. En Argentina y Chile se ha descrito la

transmisión entre humanos de la variante Andes Sur, pero esta forma de transmisión es extremadamente rara (10,11).

Entre los factores que favorecen la transmisión, se destacan las precipitaciones, altitud, temperatura, humedad, manipulación de la tierra, actividad agrícola y forestal, y urbanización. Cuando estas variables inciden, pueden determinar tasas mayores de contacto entre roedores y humanos, resultando en mayor número de infecciones.

Respecto a los factores de riesgo para contraer la enfermedad, está claramente implicada la ocupación de las personas, entre ellos los trabajos agrícolas y ganaderos por su mayor exposición, así como el trabajo en espacios cerrados contaminados por heces, orina y saliva de los roedores (5). Otros factores que aumentan el riesgo son la urbanización y las viviendas precarias (10).

En Uruguay, existen factores favorecedores del crecimiento de las poblaciones de roedores; especialmente el clima templado y húmedo, las precipitaciones frecuentes durante el año y la falta de depredadores importantes de los mismos (12). Además, la región Sur del Uruguay, por su temperatura e índice de humedad, es un área propicia para el mantenimiento de las partículas virales del Hantavirus en el ambiente. Esto último coincide con los datos aportados por el MSP, en donde la gran mayoría de casos reportados de Hantavirus en el Uruguay se ubican al sur del Río Negro (4, 5).

Epidemiología

La incidencia es de 150.000 a 200.000 casos por año a nivel mundial y hasta 300 casos anuales en las Américas. Al menos 13 países presentan áreas endémicas de la enfermedad, configurando un problema de salud pública (2,3).

En 1997, el MSP inició la vigilancia y el diagnóstico de SCPH. Desde entonces se han identificado 281 casos totales entre los años 1997 al 2020. En Uruguay, el SCPH tiene una mortalidad de hasta 50%, y afecta principalmente a población joven trabajadora (12,13).

Patogenia

Una vez que se produce la inhalación de partículas, el virus ingresa al organismo a través de la vía respiratoria y utiliza como diana para su replicación al epitelio respiratorio, endotelio vascular, monocitos, macrófagos y/o células dendríticas (14).

Durante la infección, las partículas virales son reconocidas por receptores intra y extracelulares, generando la síntesis de Interferón α/β , para comenzar la lucha contra la infección (2).

Existe una respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8 +, tormenta citoquímica y quimioquímica, que contribuye al SCPH. Se ha visto que durante la enfermedad se produce un aumento de IL-1 β ,

IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ , mientras que en pacientes terminales se detectó un aumento del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) a las 24hs de admisión hospitalaria (14).

En aquellos sobrevivientes de la enfermedad se observaron altos títulos de anticuerpos neutralizantes, sugiriendo su asociación con la posibilidad de supervivencia (2).

Manifestaciones clínicas

El Hantavirus tiene dos formas principales de presentación clínica según la variante del virus y la región donde se produzca la enfermedad: la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) en Eurasia, y el Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) presente en las Américas (13,15).

Las manifestaciones clínicas dependen de los lechos vasculares comprometidos, siendo los capilares de la médula renal en el FHSR y los capilares pulmonares en el SCPH.

El periodo de incubación es de aproximadamente 2-3 semanas y los primeros síntomas en aparecer son los mismos en ambos casos: fiebre, mialgias, malestar general, astenia, cefalea, pudiendo acompañarse de un cuadro digestivo (náuseas y/o vómitos, diarrea). Además es frecuente la presencia de hipotensión, trombocitopenia y leucocitosis con neutrofilia (1).

- Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus

Es la manifestación más grave de la enfermedad por Hantavirus, con compromiso respiratorio y cardíaco rápidamente progresivo, generando una tasa de letalidad del 30 al 50% (1,15).

Consta de 3 fases: prodrómica, cardiopulmonar y convaleciente.

1) Prodrómica: de corta duración y caracterizada por un síndrome pseudo gripal con fiebre, mialgias, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

2) Cardiopulmonar: se produce compromiso cardiorespiratorio rápidamente progresivo, con tos, disnea y taquicardia, seguido de insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares bilaterales, edema pulmonar no cardiogénico, hipotensión y shock. Se puede evidenciar acidosis láctica y hemoconcentración masiva.

Algunos pacientes pueden fallecer inmediatamente luego de la hospitalización, mientras que aquellos que pasan la fase aguda ingresan en una fase poliúrica que colabora con la resolución del edema pulmonar.

Se pueden evidenciar las siguientes alteraciones en la analítica sanguínea: trombocitopenia, acidosis metabólica, leucocitosis y elevación de enzimas hepáticas, entre otros (15).

3) Convalecencia: la recuperación suele ser lenta pero completa. Algunos de los síntomas característicos de ésta etapa son la astenia y la disnea.

Existen cuadros clínicos mixtos donde se evidencia también compromiso renal pero no severo (1,15).

- Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

El espectro de manifestaciones clínicas es amplio, y su gravedad depende del subtipo de virus involucrado y de los factores del huésped. Los niños suelen cursar la enfermedad en forma leve.

Consta de 5 fases: febril, hipotensiva, oligúrica, poliúrica y convaleciente. Las mismas se distinguen mejor en las formas graves de la enfermedad.

1) Febril: dura entre 3-7 días y se caracteriza por fiebre, chuchos de frío, cefaleas, náuseas y vómitos. En algunos casos puede haber también astenia y manifestaciones visuales, tales como miopía repentina (3). Es característica la aparición de hemorragias conjuntivales y petequias en el paladar. También pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas hasta en el 50% de los pacientes como inversión transitoria de la onda T o elevación del ST (15).

2) Hipotensiva: de corta duración (24-48hs), es la fase de mayor mortalidad, manifestada con hipotensión arterial y shock refractario al tratamiento. A nivel hematológico puede aparecer compromiso hemorrágico como petequias en piel y mucosas, equimosis, melenas, hematuria y hemorragias intracraneales, entre otros. Es frecuente en esta fase la trombocitopenia y leucocitosis.

3) Oligúrica: entre 3-7 días, en esta fase se producen hasta un tercio de las muertes. Se caracteriza por la falla renal oligúrica o anúrica, que puede acompañarse de dolor abdominal y dorsal. Menos del 5% requieren hemodiálisis (15).

4) Poliúrica: puede durar días o semanas. Se puede producir mejoría de la función renal y aumento de la diuresis, lo cual son indicadores de buen pronóstico para el paciente.

5) Convaleciente: puede durar hasta 6 meses. Es el período de recuperación clínica y de los parámetros de laboratorio. Algunos pacientes pueden quedar con secuelas como hipertensión arterial y enfermedad renal crónica.

Estudio diagnóstico

- ¿A quiénes estudiar?

La infección por Hantavirus es de denuncia obligatoria, grupo A, según el MSP de Uruguay. Se debe sospechar en pacientes con manifestaciones clínicas como las descritas, antecedentes epidemiológicos de factores de riesgo para la adquisición del virus y hallazgos de laboratorio tales como: leucocitosis ($> 12.000/mm^3$), trombocitopenia ($< 150.000/mm^3$), aumento de la creatinina sérica, proteinuria y hematuria (1,15).

Se sugiere realizar serología para Hantavirus a todos los pacientes sanos con noción epidemiológica que presenten los siguientes síntomas y signos:

- Fiebre y mialgias severas.
- Neutrofilia y plaquetopenia.
- Síndrome de Distress Respiratorio, con disnea, taquipnea, infiltrados bilaterales sin imágenes de condensación lobar segmentarias y edema pulmonar no cardiogénico.
- Hipotensión o shock.

Serán excluidos los pacientes inmunodeprimidos y politraumatizados.

- ¿Cómo estudiarla?

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la detección de anticuerpos (IgM e IgG) por medio de la técnica ELISA, considerada el Gold Standard, y/o detección del ARN viral mediante reacción de polimerasa en cadena acoplada a retrotranscripción (RPC-RT), o detección del antígeno viral por inmunohistoquímica (16).

La IgM puede ser positiva en la fase convaleciente hasta por 6 a 8 meses, mientras que la IgG se mantiene a títulos elevados durante varios años.

Para el estudio serológico se debe tomar una muestra de 10 ml de sangre, sin anticoagulante, en tubo seco y estéril y conservarla refrigerada a 4-8 grados centígrados hasta su envío a la división laboratorios del MSP.

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento específico o vacuna para el Hantavirus aprobada por la FDA, por lo que las bases del tratamiento actual son principalmente el soporte hemodinámico y respiratorio.

La ribavirina se ha propuesto como un posible tratamiento, sin evidencia suficiente a la fecha.

También se ha utilizado plasma fresco de supervivientes como terapia en pacientes con SCPH, que produjo una reducción de los casos fatales de 32% a 14% en un ensayo no aleatorizado (2).

Actualmente, existen dos vacunas candidatas (se encuentran en fase I/II de ensayos clínicos). Sin embargo, se ha confirmado cierto grado de neutralización cruzada entre especies de Hantavirus, lo cual tendría gran variabilidad dependiendo el tipo de virus utilizado en la vacuna. En países asiáticos existe una vacuna denominada Hantavax® (17,18,19).

Existen una amplia variedad de estudios enfocados en desarrollar tratamientos exitosos contra el Hantavirus, pero dado que estos se encuentran en etapas muy tempranas de experimentación, el tratamiento de sostén es el único aceptado al momento.

Objetivos

Objetivo general: Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad por Hantavirus en Uruguay pre y durante la pandemia de SARS-COV 2.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y demográficas de todos los pacientes con Hantavirus confirmados serológicamente y denunciados al MSP, en el período 2018 al 2021.
- Estimar y comparar la incidencia y letalidad por Hantavirus en Uruguay pre pandemia (2018-marzo 2020) y durante la pandemia (marzo 2020-2021) de SARS-COV 2.
- Describir asociaciones entre las variables demográficas, clínicas, paraclínicas y la letalidad.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo corte transversal, en la Clínica Médica 1 del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. El estudio se realizó con la colaboración del Departamento de Epidemiología del MSP, quienes nos brindaron los datos de los casos de Hantavirus confirmados en el formulario de denuncia obligatoria de enfermedades zoonóticas. Los datos proporcionados fueron solicitados por medio de un formulario disponible en la página web del MSP, y se otorgaron en formato excel de forma anonimizada, cumpliendo con los principios de ética en investigación clínica.

Se incluyeron todos los pacientes denunciados al MSP con infección por Hantavirus confirmada serológicamente entre los años 2018 al 2021 en Uruguay.

Se analizaron todas las variables presentes en el formulario de denuncia obligatoria (ver anexo 1. Formulario de denuncia obligatoria de enfermedades zoonóticas) (ver tabla de variables del estudio).

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los casos confirmados de Hantavirus entre los años 2018-2021.

Se presentaron las variables cuantitativas como media y desvío estándar (DE). Se presentaron las variables categóricas como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (porcentaje).

Para determinar la incidencia se calculó el número total de casos nuevos de Hantavirus por año, dividido la población de Uruguay, multiplicado por 1.000.000 de habitantes. La población se dividió al igual que en el "Informe de actualización. Situación Hantaviriosis en Uruguay. Enero 2019" en dos regiones, al sur y al norte del Río Negro, y se calculó la incidencia de la enfermedad acorde a esa división. Los datos de la población total del territorio Uruguayo, así como de cada departamento, se basaron en el último Censo Nacional del año 2011 (Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad).

Para el cálculo de la letalidad se dividió el número de fallecidos por Hantavirus/año, sobre cantidad de casos de Hantavirus confirmados en dicho año, multiplicado por 100. El resultado se presentó con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) estimado utilizando la aproximación normal.

Se evaluó la asociación de variables y la letalidad con el test de Chi Cuadrado o Fisher para las variables categóricas, y para las continuas con T test o Mann Whitney de acuerdo a supuestos. Se estimó el Odds Ratio (OR) de distintas asociaciones de variables con letalidad ajustado a un modelo de regresión logística univariado. Todos los OR se calcularon con su IC 95% y los p value según el Test de Wald. El valor de p fue fijado en 0.05, considerando un valor inferior al mismo como estadísticamente significativo.

Se consideró como pre pandemia el período que abarca los años 2018, 2019, hasta 13/03/2020, fecha en la cual se registró el primer caso confirmado de SARS-COV 2 en Uruguay.

Se utilizó para el análisis estadístico el software SPSS, IBM.

Todos los datos del estudio fueron manejados con máxima confidencialidad a los fines del estudio. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Maciel.

Potenciales sesgos

Los sesgos de selección son errores sistemáticos que se introducen durante la selección de la población en estudio, y pueden ocurrir en cualquier estudio epidemiológico, pero son más frecuentes en los estudios de corte transversal. Pueden llevar a una interpretación equivocada de los resultados.

Es importante recalcar que nuestra población en estudio está representada solamente por los pacientes denunciados al MSP con confirmación serológica. La mayoría de ellos probablemente hayan cursado la enfermedad más grave, lo que aumenta las probabilidades de sospecha diagnóstica y denuncia. En cambio, se conoce poco sobre los casos leves a moderados de infección por Hantavirus, ya que suelen cursar con un síndrome pseudogripal, lo que los hace poco probables de ser sospechados y menos aún denunciados, a menos que existan otros casos en la zona o se reconozca la exposición a roedores.

Dicho esto, es probable que nuestra población represente los casos más graves de la enfermedad lo que sugiere, probablemente, una sobreestimación en la letalidad de la enfermedad en sí. Esta situación, creemos es compartida por la mayoría de los estudios publicados descriptivos de la enfermedad.

Destacamos que debido a la legislación de protección de datos personales de Uruguay por la que se rige el MSP, no pudimos buscar los datos faltantes, por lo que lo consideramos como un sesgo de información, ajustando el estudio únicamente a los datos proporcionados. Algo parecido sucedió con la ausencia de un parámetro importante como lo es la presencia o ausencia de comorbilidades; y si bien la población afectada conocida a nivel mundial es joven, consideramos importante conocer si los pacientes que tenían comorbilidades morían más que los que no las tenían.

Tabla de variables del estudio.

Nombre de la variable	Definición	Operacionalización	Tipo de Variable	Categorías	Código
Edad	Fecha de nacimiento según cédula de identidad	Edad registrada al momento del diagnóstico	Variable cuantitativa	No aplica	Edad
Sexo al nacimiento	Condición orgánica que determina la división de una especie en dos categorías.	Sexo biológico recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa dicotómica	0: masculino 1: femenino	Sexo
Fecha de denuncia		Recabado del formulario de denuncia	Variable cuantitativa continua	No aplica	Denuncia
Lugar de residencia	Zona urbana, suburbana o rural en el que reside el paciente	Lugar recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa nominal	Rural Suburbano Urbano	Localización
Tarea de limpieza	Limpieza de galpones o depósitos en los 30 días previos a la confirmación serológica de la enfermedad	Antecedente de actividad recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa dicotómica	SI (1); NO (0)	Limpieza
Zonas agrestes	Visita a zonas agrestes en los 30 días previos a la confirmación serológica de la enfermedad	Antecedente de actividad recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa dicotómica	SI (1); NO (0)	Zonas_Agrestes
Exposición a alcantarillas, graseras, arroyos o ríos	Exposición a alcantarillas, graseras, arroyos o ríos en los últimos 30 días previos a la confirmación serológica	Antecedente de actividad recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa dicotómica	SI (1); NO (0)	Exposición
Contacto con roedores	Relación o comunicación	Antecedente de contacto con roedores	Variable Categórica	SI (1); NO (0)	Contacto

	conocida con roedores	recabado del formulario de denuncia	dicotómica		
Internación	Requerimiento de internación hospitalaria	Ingreso recabado del formulario de denuncia	Variable categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Internación
Ictericia	Coloración amarilla de piel y mucosas	Recabado del formulario de denuncia	Variable categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Ictericia
Neumonía y Neumonitis	Inflamación del parénquima pulmonar ocasionada por diferentes microorganismos	Recabado del formulario de denuncia	Variable categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Neumonía_Neumonitis
Fiebre	Elevación de la temperatura axilar por encima de 37.5°C.	Recabado del formulario de denuncia	Variable categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Fiebre
Sintomatología digestiva	Presencia de al menos uno de los siguientes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas.	Recabado del formulario de denuncia	Variable categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Síntomas_Dig
Síndrome hemorrágico	Sangrado anormal de órganos, tejidos y/o mucosas	Recabado del formulario de denuncia	Variable categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Sd_Hemorrágico
Cefaleas	Dolor de cabeza intenso y persistente	Síntoma recabado del formulario de denuncia	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Cefalea
Mialgias y artralgias	Dolor muscular y articular que afecta a uno o más grupos musculares y articulares.	Síntoma recabado de la historia clínica	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Mialgia_Artralgia
Radiología de tórax patológica	Presencia de consolidación y/o infiltrado intersticial en la	Recabado del formulario de denuncia.	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	RxTx

	radiología de tórax				
Leucocitosis	Recuento leucocitario >11,000/mL	Recabado del formulario de denuncia.	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Leucocitosis
Plaquetopenia	Recuento plaquetario <150.000 mm ³ de sangre	Recabado del formulario de denuncia	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Plaquetopenia
Azoemia	Concentración de compuestos nitrogenados en sangre.	Recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa dicotómica	SI (1); NO (0)	Azoemia
Hipercreatininemia	Concentración de creatinina en sangre encima de 1,1 mg/dl.	Recabado del formulario de denuncia	Variable cualitativa dicotómica	SI (1); NO (0)	Creatininemia
Insuficiencia Renal	Creatinina en sangre mayor a 1,1 mg/dl	Recabado del formulario de denuncia	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Insuf_Renal
Muerte	Cese irreversible de funciones vitales cardiorrespiratorias	Fecha del cese registrada en el formulario de denuncias	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Muerte
Departamento de residencia	Departamento del Uruguay donde se haya constatado la infección por Hantavirus	Recabado del formulario de denuncia	Variable Cualitativa nominal		Departamento
Muerte en Montevideo	Cese irreversible de funciones vitales cardiorrespiratorias en centros de Montevideo	Fecha del cese registrada en el formulario de denuncia	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Muerte_Mvd
Muerte en el Interior del país	Cese irreversible de funciones vitales cardiorrespiratorias en centros del interior del país	Fecha del cese registrada en el formulario de denuncia	Variable Categórica dicotómica	SI (1); NO (0)	Muerte_Interior

Resultados

Se incluyeron un total de 58 casos confirmados de Hantavirus entre el 2018-2021, de los cuales un 62,07% (36) corresponden al sexo masculino, con una media de edad de 36,5 años (DE: 15,82). El 77,6% (45) de los pacientes requirieron internación (IC 95% 66,9-88,3). Se destaca que del total de los pacientes fallecidos (15 o 25,9%) solamente uno no fue hospitalizado.

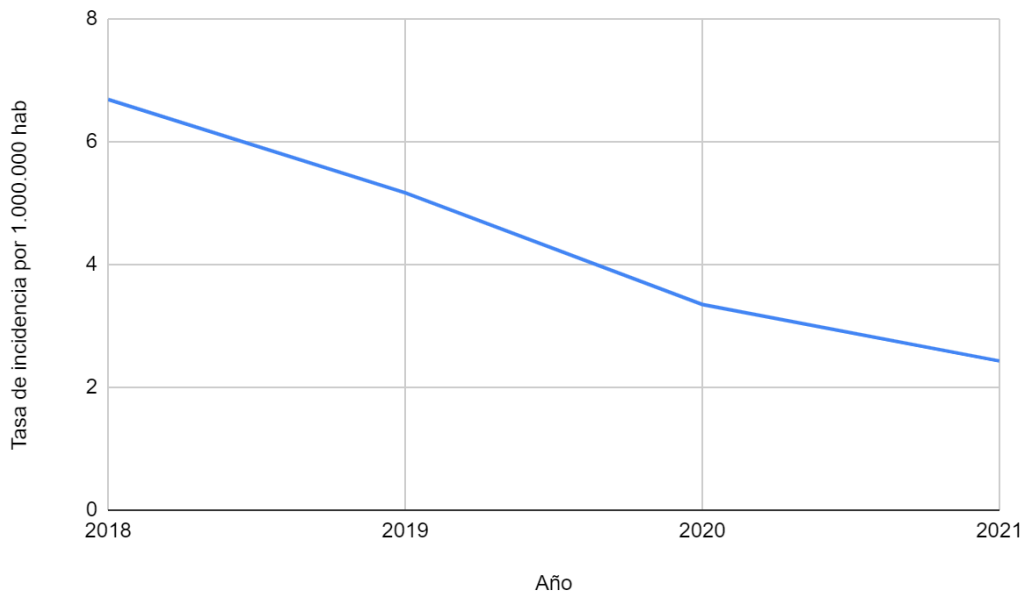
Tabla 1. Características de la población con diagnóstico serológico positivo de Hantavirus en el período 2018-2021.

Características de la población	% (n)
Edad	36,5 (DE: 15,82)*
Sexo Masculino	62,07% (36)
Sexo Femenino	37,97% (22)
Internación	77,6% (45)
Residencia al Sur del Río Negro	96,6% (56)
Residencia al Norte del Río Negro	3,4% (2)
Presencia de fiebre	85% (51)
Presencia de mialgias/artralgias	68,9% (40)
Presencia de cefaleas	58,6% (34)
Presencia de síntomas digestivos	56,9% (33)
Compromiso renal	46,6% (27)
Presencia de neumonía/neumonitis	37,9% (22)
Plaquetopenia	69% (40)
Leucocitosis	24,1% (14)
Compromiso hepático	37,9% (22)
Residencia en zona urbana	36,2% (21)
Residencia en zona suburbana	27,6% (16)
Residencia en zona rural	19% (11)
Contacto con roedores	39,7% (23)
Exposición a alcantarillas, graseras, inmersión en los 30 días previos	10,3% (6)
Limpieza de galpones o depósitos en los 30 días previos	31% (18)
Visita a zonas agrestes en los 30 días previos	20,7% (12)

*Media (desvío estándar)

La tasa de incidencia por cada 1.000.000 de habitantes fue de 6,69 en 2018, 5,17 en 2019, 3,35 en 2020 y 2,43 en 2021. La tasa de letalidad fue de 27,27 % en 2018, de 17,64% en 2019, de 27,27% en 2020 y 37,5% en 2021.

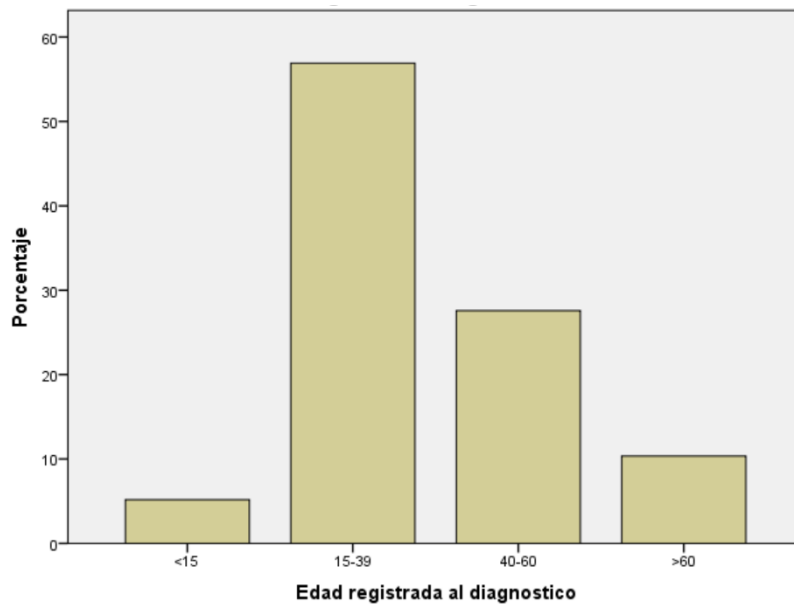
Fig. 1. Distribución de tasa de incidencia 2018-2021.



Al separar los casos según los años pre pandemia y durante la misma, observamos una tasa de incidencia de 13,69 por 1.000.000 de habitantes pre pandemia y 3,95 por 1.000.000 de habitantes durante, y una tasa de letalidad de 26,66% y 23,07%, respectivamente.

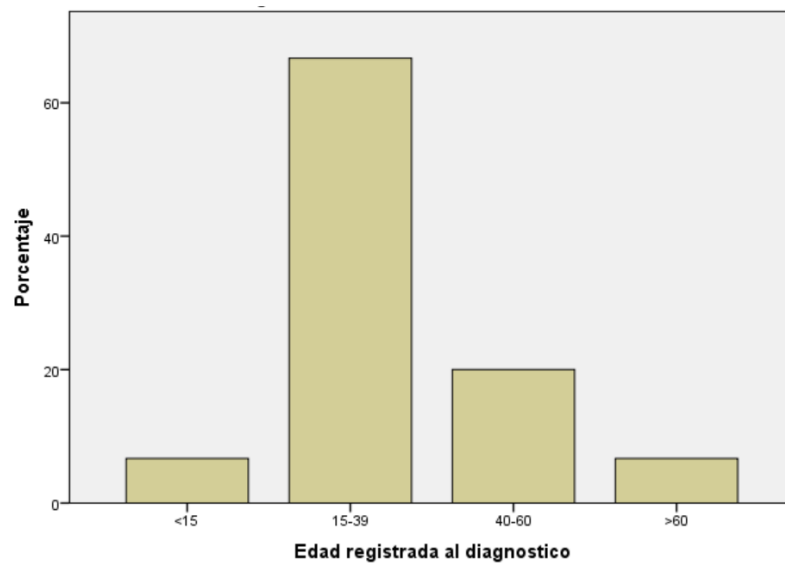
Pudo evidenciarse mayor proporción de casos de sexo biológico masculino (62,1%) respecto al femenino (37,9%). No se observó diferencia significativa de la variable sexo respecto a la muerte del paciente.

Fig. 2. Distribución etárea de la población



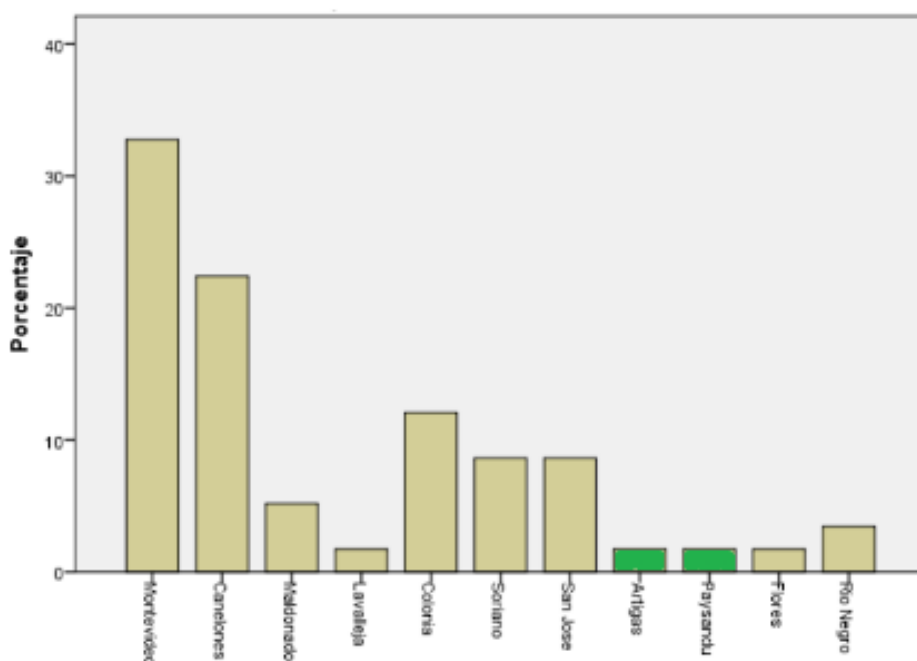
El 55,2% de los casos se encuentran en la franja etaria comprendida entre 15-39 años, un 29,3% entre los 40-60 años, 12,1% en mayores a 60 años, y 3,4% en menores de 15 años.

Fig. 3. Relación de letalidad por grupo etario



El número de fallecidos predominó en el rango etario de 15 a 39 años, correspondiendo al 66,7% del total.

Fig. 4. Distribución de casos por departamentos de Uruguay



Color beige: departamentos al sur del Río Negro.

Color verde: departamentos al norte del Río Negro

Se destaca un mayor número de casos de Hantavirus en los departamentos ubicados al sur del Río Negro (96,6%) respecto al Norte (3,4%), siendo Montevideo (32,8%) el departamento con mayor número de casos, seguido por Canelones (22,4%) y Colonia (12,1%). La tasa de incidencia al sur del Río Negro fue de 7,34 por cada 1.000.000 de habitantes en 2018, 5,87 en 2019, 4,03 en 2020 y 2,93 en 2021, mientras que al Norte del Río Negro, la tasa de incidencia fue de 1,79 por cada 1.000.000 de habitantes tanto en el año 2018 como en 2019, y de 0 en 2020 y 2021.

El 77,6 % de los casos confirmados requirieron internación, destacando una tasa letalidad del 31,1%. De los 58 casos confirmados de Hantavirus, el 87,9 % (51) presentaron fiebre, el 72,4 % (42) de ellos mialgias y/o artralgias y 62,1 % (34) cefalea. El 100% de los fallecidos presentaron registros febriles (Fig. 9 y 10). A nivel de la analítica sanguínea, se observó plaquetopenia y compromiso renal hasta en un 50% de los casos confirmados y los casos fatales, seguido de compromiso hepático (Fig. 11 y 12). Sin embargo ninguna de las variables clínicas y paraclínicas resultó asociarse significativamente con la muerte del paciente.

Fig. 5. Letalidad discriminada por departamento de Uruguay.

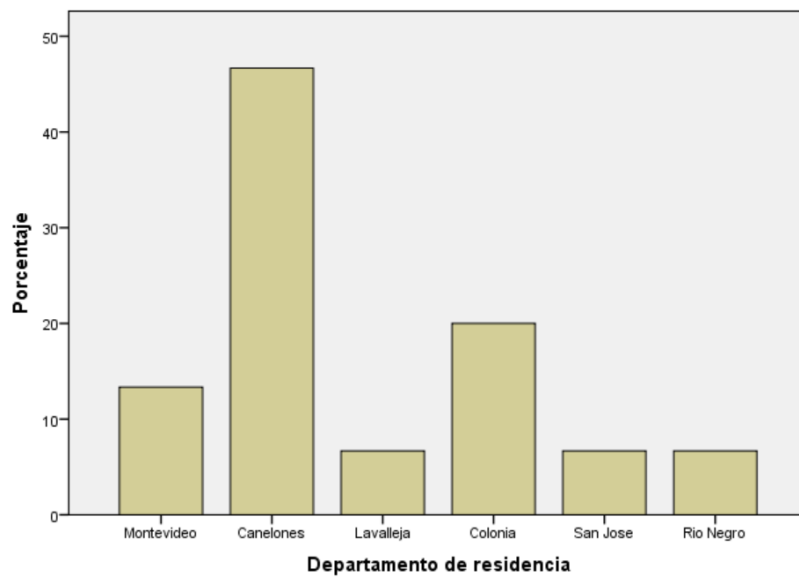


Fig. 6. Distribución de casos confirmados según lugar de residencia.

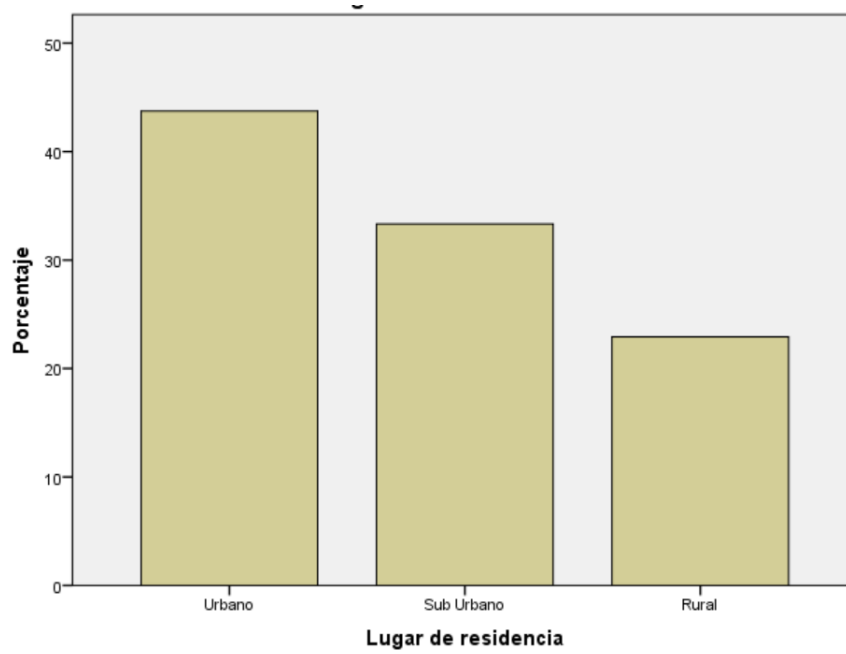


Fig. 7. Frecuencia de casos según factores ambientales de riesgo.

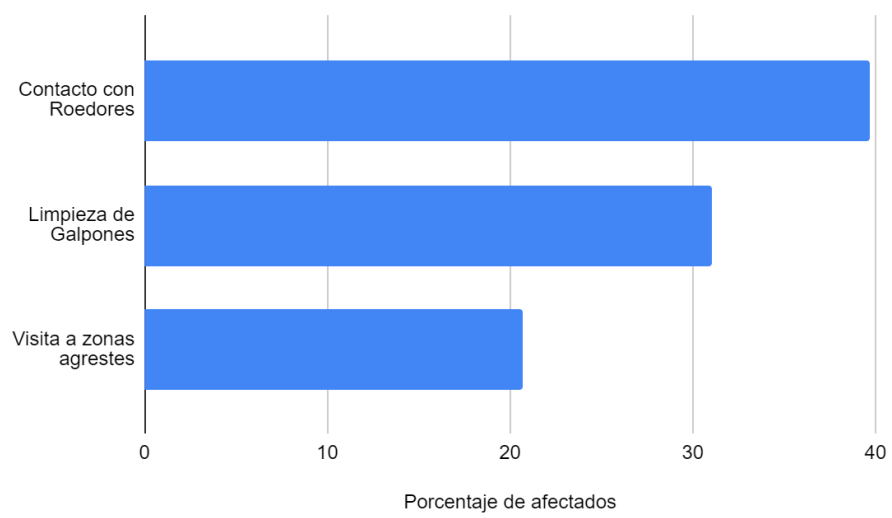


Fig. 8. Distribución de síntomas en casos confirmados.

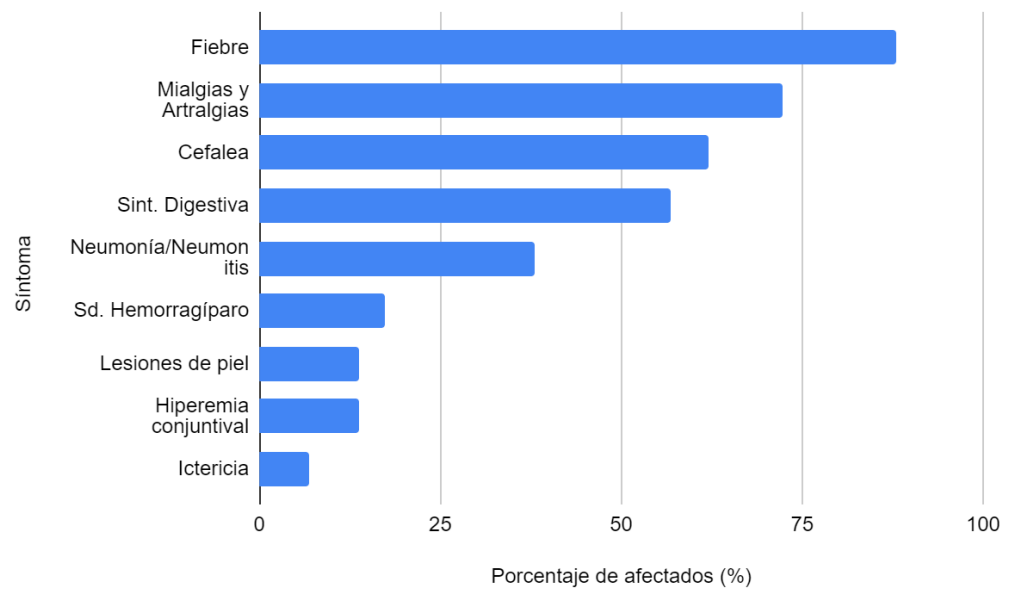


Fig. 9. Relación de la letalidad con la sintomatología.

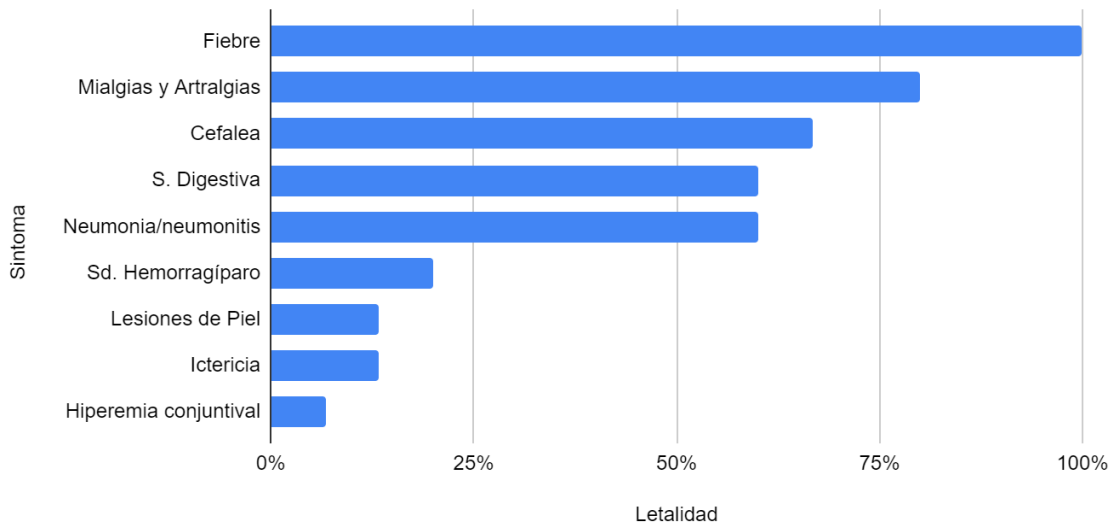


Fig. 10. Distribución de resultados paraclínicos en casos confirmados.

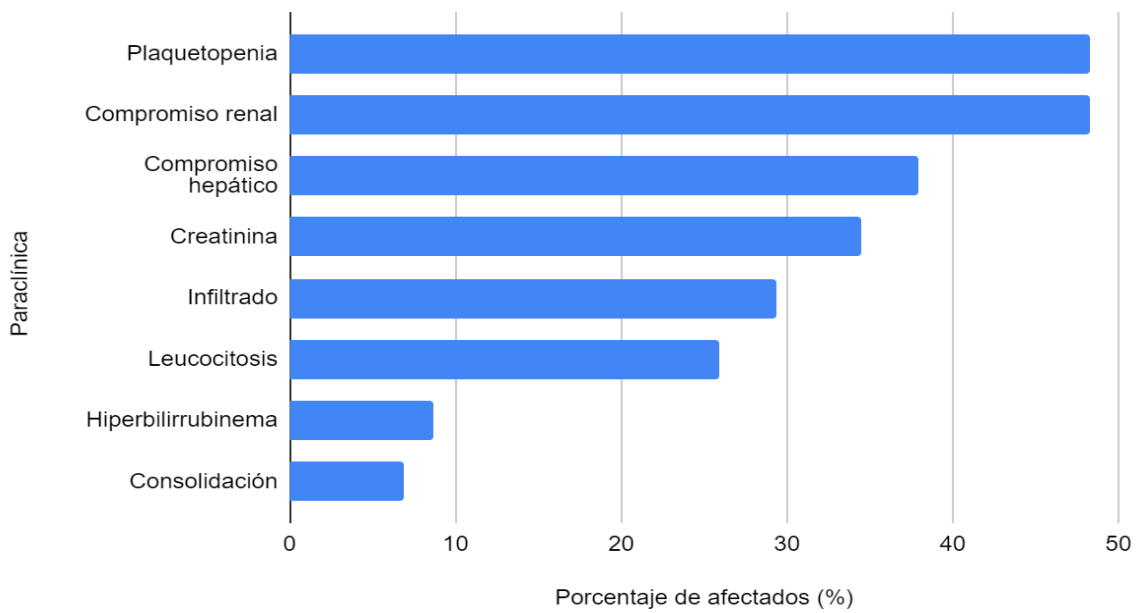
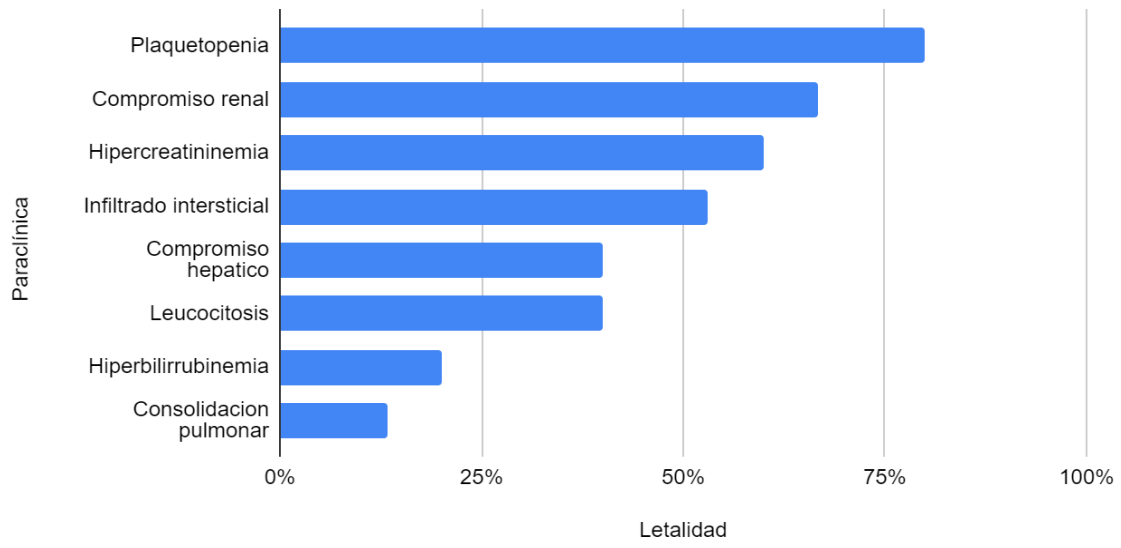


Fig. 11. Relación de la letalidad con las variables de la paraclínica.



Discusión

Hasta hace pocos años se hablaba de la enfermedad por Hantavirus como un problema emergente, pero el último reporte del MSP observó un descenso del número de casos en el 2018. El advenimiento de la pandemia por SARS-COV 2 implicó una disminución de la circulación de personas y la utilización de medidas de protección; como el uso de tapabocas; medidas que pudieron haber impactado en la disminución de casos de Hantavirus.

En cuanto a la letalidad evaluada durante los período pre y durante la pandemia, se evidenció una diferencia significativa entre ambos períodos. Recordamos que si bien a nivel mundial existía una alarma importante por la demanda de ventiladores mecánicos para pacientes intubados por insuficiencia respiratoria, Uruguay no tuvo ese problema.

Si bien se apreció una mayor incidencia en el sexo biológico masculino, creemos que puede corresponder a la mayor exposición laboral. Esta diferencia no se asoció a resultados adversos.

Si valoramos los casos estratificados por edad, el mayor porcentaje de casos y defunciones corresponden a la franja etaria entre 15-39 años, lo que consideramos de suma importancia, porque implica una pérdida importante de una población activa, trabajadora y probablemente sana (no contamos con la variable comorbilidades en el formulario de denuncia obligatoria). Le siguió en frecuencia el grupo etario de 40-60 años. Esto se corresponde con la bibliografía internacional respecto a que la enfermedad por Hantavirus predomina en la población joven trabajadora.

Los departamentos con mayor número de casos confirmados son aquellos localizados al sur del Río Negro (96,6% versus 3,4%), comprometiendo especialmente a Montevideo (32,8%), seguido de Canelones (22,4%) y Colonia (12,1%). Si bien llama la atención los casos de Montevideo, esto coincide con la alarma de distintas entidades internacionales que reconocen a la enfermedad por Hantavirus como un problema de la urbanización en masa y la mayor exposición con roedores, por lo que más allá de la disminución en incidencia de la enfermedad evidenciada durante los años de pandemia, continúa siendo un importante problema de salud pública.

Destacamos la importante diferencia de la incidencia al sur y norte del Río Negro, ya evidenciada en el estudio “Estado actual de la circulación de Hantavirus en Uruguay” del MSP de Uruguay. Los departamentos ubicados al sur del Río Negro concentran la mayoría de los casos confirmados, siendo Montevideo y Canelones los departamentos con la mayor incidencia de la enfermedad. Estos datos concuerdan con la teoría ambiental que propone que el área geográfica localizada al sur del Uruguay favorece el mantenimiento de las partículas virales del Hantavirus en el ambiente, constituyendo un área endémica.

Perspectivas a futuro: Nos pareció importante determinar si la diferencia entre la fecha de inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica impacta en la mortalidad de los pacientes, pero no fue

posible recabar la última. Sabemos que se trata de una enfermedad que se sospecha tardíamente, y si bien el tratamiento a la fecha no cambia, tal vez tenga un impacto en la evolución de los pacientes. Nos preguntamos si el uso de tapabocas en las actividades consideradas de riesgo para contraer la enfermedad debería ser aconsejado, justificado por la vía de ingreso del virus al organismo. Entendemos que al ser una enfermedad infectocontagiosa poco prevalente y los esfuerzos por lograr una vacuna contra la enfermedad son pobres, pero a su vez la pandemia por SARS-COV 2 ha demostrado avances importantes en la generación de vacunas con tiempo record.

Conclusiones

La incidencia de enfermedad por Hantavirus viene disminuyendo desde el año 2018 al 2021. Al comparar la incidencia de la enfermedad por Hantavirus pre y durante la pandemia, se evidencia un marcado descenso de la misma en el último período, así como también un descenso leve de la tasa de letalidad.

La gran mayoría de los casos se localizan al Sur del Río Negro, predominando en Montevideo y Canelones, en relación al problema de la urbanización y la mayor exposición de personas con roedores. El departamento con mayor tasa de letalidad es Canelones, seguido de Colonia y Montevideo.

Los síntomas más frecuentes en los pacientes fallecidos son la fiebre, mialgias y/o artralgias y cefalea, mientras que las alteraciones de la analítica sanguínea más frecuentes son la plaquetopenia e insuficiencia renal.


Bibliografía

1. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections [Internet]. Vol. 21, Clinical Microbiology and Infection. 2019. p. e6–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12291>
2. Saavedra F, Díaz FE, Retamal-Díaz A, Covián C, González PA, Kalergis AM. Immune response during hantavirus diseases: implications for immunotherapies and vaccine design. *Immunology*. 2021 Jul;163(3):262–77.
3. OPS. Hantavirus en las Americas : guia para el diagnostico, el tratamiento, la prevencion y el control. OPS; 1999. 66 p.
4. Cabrera A. Estado actual de la circulación de hantavirus en Uruguay [Internet] [Tesis de maestría]. Delfraro A, editor. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias; 2015. Available from: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/8376/1/uy24-17810.pdf>
5. Talmon G, Herrero E, Arezo M, Cantoni G, Larrieu E. [Conditions for the transmission of Hantavirus in Rio Negro, Argentina]. *Medicina* . 2014;74(5):378–84.
6. Talmon, Herrero, Arezo, Cantoni. Condiciones para la transmision del hantavirus en zona andina de Río negro, Argentina. *Medicina* (Buenos [Internet]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000500005
7. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses* [Internet]. 2019 Jul 4;11(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v11070610>
8. Mitchell C. OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [cited 2022 Apr 27]. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14911:hantavirus&Itemid=40721&lang=es
9. Cabrera A. Estado actual de la circulación de hantavirus en Uruguay [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/8376/1/uy24-17810.pdf>
10. Riccò M, Peruzzi S, Ranzieri S, Magnavita N. Occupational Hantavirus Infections in Agricultural and Forestry Workers: A Systematic Review and Metanalysis. *Viruses* [Internet]. 2021 Oct 25;13(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v13112150>
11. Tortosa F, Carrasco G, Gallardo D, Prandi D, Parodi V, Santamaría G, et al. [Prognostic factors for cardio-pulmonary syndrome and death by hantavirus Andes Sur: cohort study in San Carlos de Bariloche and health influence area]. *Medicina* . 2022;82(3):351–60.
12. de Vigilancia en Salud M de SPD de ED. Informe de actualización. Situación Hantaviriosis en Uruguay. Enero 2019 [Internet]. Ministerio de Salud Pública; 2019 Jan. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Informe%20Hantavirus.pdf>
13. Toledo J, Haby MM, Reveiz L, Sosa Leon L, Angerami R, Aldighieri S. Evidence for Human-to-Human Transmission of Hantavirus: A Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Oct 17;226(8):1362–71.

14. Saavedra F, Garrido JL, Fuentes-Villalobos F, Calvo M, Riquelme R, Rioseco ML, et al. Differential CD4 T Regulatory Cell Phenotype Induced by Andes Hantavirus Glycoprotein [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00430>
15. Borstnar CR, Cardellach F, Farreras Rozman. *Medicina Interna*. Elsevier España; 2016. 2792 p.
16. Navarrete M, Hott M, Caroca J, Leyton L, Venegas N, Ismail K, et al. [Correlation between clinical and laboratory criteria of suspected Hantavirus cases and the results of the reference diagnostic technique]. *Rev Chilena Infectol*. 2016 Jun;33(3):275–81.
17. Mayor J, Engler O, Rothenberger S. Antiviral Efficacy of Ribavirin and Favipiravir against Hantaan Virus. *Microorganisms* [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 Nov 14];9(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8232603/>
18. Sroga P, Sloan A, Warner BM, Tierney K, Lew J, Liu G, et al. Polyclonal alpaca antibodies protect against hantavirus pulmonary syndrome in a lethal Syrian hamster model. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2022 Nov 14];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465819/>
19. Serris A. The Input of Structural Vaccinology in the Search for Vaccines against Bunyaviruses. *Viruses*. 2021 Sep 4;13(9):1766.

Anexos

Anexo 1: Formulario de denuncia de enfermedades zoonóticas del Ministerio de Salud Pública

	Dirección General de la Salud Departamento de Vigilancia en Salud <i>Formulario de notificación e investigación epidemiológica</i>		FO- 13321-004			
			Página 1 de 1			
Caso sospechoso de ENFERMEDAD ZONÓTICA Hantavirus <input type="checkbox"/> Leptospirosis <input type="checkbox"/> Brucelosis <input type="checkbox"/> Carbunco <input type="checkbox"/> Fiebre Q <input type="checkbox"/>						
		SE:	Fecha de notificación: ___/___/___			
Inicio de síntomas: ___/___/___	Fecha consulta: ___/___/___	Internación: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Fecha ingreso: ___/___/___			
Institución: _____		Sector: _____	Tel: _____ int: _____			
Datos del caso						
CI: _____		Nombres y apellidos (en imprenta): _____				
Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Fecha nacimiento: ___/___/___	Edad: ___ años <input type="checkbox"/> meses <input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/>				
Dirección: _____		Barrio: _____				
Departamento: _____		Localidad: _____	Tel/cel: _____			
Datos del notificador						
Nombre y apellido: _____		Notifica como: _____	Cat: _____			
INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA						
Datos clínicos y epidemiológicos:						
Fiebre (Fecha de inicio: ___/___/___)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Neumonía/neumonitis	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Cefaleas	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Síndrome hemorrágico	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Malgas y artralgias	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Compromiso renal	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Lesiones de piel	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Compromiso hepático	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Sintomatología digestiva	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Ictericia	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
		Hipermia conjuntival	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Lugar de residencia: rural <input type="checkbox"/> sub-urbano <input type="checkbox"/> urbano <input type="checkbox"/> Ocupación actual (especifique) _____						
¿Realizó limpieza de galpones, depósitos (u otros lugares deshabitados) en los últimos 30 días? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>						
¿Visitó zonas agrícolas (ej. camping) en los últimos 30 días? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>						
¿Consumió agua no potabilizada o leche sin pasteurizar en los últimos 30 días? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>						
¿Estuvo expuesto a alcantarillas, graneros, inmersión (arroyo, río) en los últimos 30 días? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>						
¿Estuvo en contacto con animales (silvestres o domésticos) en los últimos 30 días? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>						
De responder afirmativamente, indique cuáles/cuales: roedores <input type="checkbox"/> aves <input type="checkbox"/> vacas <input type="checkbox"/> cerdos <input type="checkbox"/> ovejas <input type="checkbox"/> caballos <input type="checkbox"/> cabras <input type="checkbox"/> perros <input type="checkbox"/>						
¿Hay otras personas con igual sintomatología? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>						
Paraclinica:						
Hemograma	Leucocitos: _____/mm ³ Plaquetas: _____/mm ³ Hematócrito: _____%	Función hepática	BT _____mg/dl LDH _____mg/dl TGO _____U/L TGP _____U/L			
Función renal	Azemia: _____mg/dl Creatinemia: _____mg/dl	FOX de tórax	Consolidación: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Muestra de sangre enviada al Departamento de Laboratorios de Salud Pública						
Fecha toma de muestra	ELISA IgM	ELISA IgG	PCR VIRAL	DELOT	MAT	Especifique para que enfermedad
1ª ___/___/___	Reactivo <input type="checkbox"/> NO reactivo <input type="checkbox"/>	Reactivo <input type="checkbox"/> NO reactivo <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	
2ª ___/___/___	Reactivo <input type="checkbox"/> NO reactivo <input type="checkbox"/>	Reactivo <input type="checkbox"/> NO reactivo <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	
Evolución del caso						
Requirió internación en CTI SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			Egreso: alta <input type="checkbox"/> fallecimiento <input type="checkbox"/> Fecha: ___/___/___			
Diagnóstico final: _____					C.P.: _____	
Clasificación (cuando corresponda): confirmado <input type="checkbox"/> descartado <input type="checkbox"/> incompletamente estudiado <input type="checkbox"/>					N° Reg: _____	

Actualizado octubre 2017