

Infección por hantavirus en la Provincia de Buenos Aires-Argentina. Comportamiento de la serie temporal 1997-2021

Hantavirus infection in the Province of Buenos Aires-Argentina. Characteristics of the time series 1997-2021

Alejandra Rodríguez A.¹, Andrés Bolzán¹ y Carolina Pamparana¹

¹Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Financiamiento: no hubo.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 28 de noviembre de 2022 / Aceptado: 20 de marzo de 2023

Resumen

Introducción: La infección por hantavirus es endémica en América del Sur, con un amplio espectro de gravedad y una letalidad que varía entre 17 y 40 por ciento. El presente estudio recoge información de 25 años de vigilancia epidemiológica en Buenos Aires, Argentina. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento de la serie temporal 1997-2021, observando tendencia y estacionalidad. **Métodos:** La función de serie temporal utilizada empleó la media móvil centrada según periodos trimestrales, de forma que cada año se dividió en cuartiles. Se consideró un modelo multiplicativo. **Resultados:** Con una tasa de mortalidad de la serie de 0,15 por 100 mil y de letalidad de 22,6, la razón varones : mujeres fue de 3,4:1. La distribución sindrómica mostró mayor compromiso renal, siendo la tasa de mortalidad prácticamente igual en ambos sexos. **Conclusión:** Como enfermedad infecciosa, la infección por hantavirus reflejó en los últimos 25 años un comportamiento, recurrente y estacional, endémico y compartido en sus características clínicas con el resto de la región andina.

Palabras clave: hantavirus; epidemiología; arbovirosis; *Oligorizomys* sp.

Abstract

Background: Hantavirus infection is endemic in South America, with a wide spectrum of severity and a fatality rate that varies between 17-40 percent. This study collects information from 25 years of epidemiological surveillance in Buenos Aires, Argentina. **Aim:** To characterize the behavior of the 1997-2021 time series, observing trends and seasonality. **Methods:** The time series function used the moving average centered according to quarterly periods, so that each year was divided into quartiles. A multiplicative model is missed. **Results:** With a mortality rate for the series of 0.15 per 100,000 and a fatality rate of 22.6, the male : female ratio was 3.4:1. The syndromic distribution showed greater renal involvement, with the mortality rate being practically the same in both sexes. **Conclusion:** As an infectious disease, hantavirus has reflected in the last 25 years a behavior, recurrent and seasonal, endemic and shared in its clinical characteristics with the rest of the Andean region.

Keywords: hantavirus; epidemiology; arbovirus; *Oligorizomys* sp.

Introducción

Las infecciones producidas por hantavirus tienen baja incidencia; sin embargo, debido a su alta letalidad y el riesgo de aparición en brotes, representan un problema de importancia para la salud pública. Se trata de una zoonosis emergente ocasionada por un virus ARN perteneciente a la familia *Bunyaviridae*. Tienen una distribución

mundial, cuyo reservorio en la naturaleza son los roedores silvestres, pertenecientes a la familia *Cricetidae*, subfamilias *Murinae* (fiebre hemorrágica con síndrome renal) y *Sigmodontinae* (síndrome pulmonar por hantavirus), los que eliminan el virus a través de la orina, la saliva y las excretas. Estos cursan una infección crónica, asintomática, con una alta tasa de replicación viral. La población de roedores varía de acuerdo a los factores climáticos, disponibilidad de alimento y otras

Correspondencia a:

Andrés Guillermo Bolzán
andresbolzan@yahoo.com.ar

condiciones, de forma que el aumento en la densidad de la misma se ha asociado a un incremento en los casos humanos. La transmisión en los humanos ocurre por la inhalación de excretas de roedores infectados, rara vez por mordeduras y se ha documentado la posibilidad de transmisión persona a persona en el caso del virus Andes Sur en la región patagónica de la Argentina y Chile¹.

Los hantavirus causan dos enfermedades zoonóticas emergentes graves: fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) en Eurasia y síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) en las Américas. Estas enfermedades tienen una tasa de letalidad < 40% dependiendo del hantavirus específico. Los hantavirus se mantienen principalmente en el medio ambiente a través de roedores, y los humanos actúan como hospederos incidentales que generalmente se infectan por inhalación de excrementos de roedores contaminados con virus.

En partes de Europa, incluida Suecia, el virus Puumala (PUUV) causa nefropatía epidémica (NE), una forma relativamente leve de FHSR con tasas de letalidad de 0,1 a 1%². Aunque existen reportes que son compatibles con la presencia de la enfermedad desde hace más de 100 años, el primer virus fue aislado en 1976 por Lee y cols., en el ratón de campo *Apodemus agrarius* y lo denominó virus Hantaan identificado como uno de los responsables de FHSR³. La FHSR es una entidad clínica secundaria a la infección por hantavirus. La evolución natural de la enfermedad comprende cuatro fases sucesivas tras un período de incubación aproximado de tres semanas: una primera fase de fiebre seguida de una fase de *shock* y oliguria; los pacientes que sobreviven a esta fase entran en una fase de poliorria para posteriormente entrar en una fase de convalecencia de duración variable. La trombocitopenia es frecuente y puede producirse hemorragia a cualquier nivel. La afectación renal comprende proteinuria, hematuria y disminución del filtrado glomerular. Se ha propuesto como sustrato fisiopatológico la lesión vascular endotelial directa y la nefritis túbulo-intersticial mediada por citocinas. El diagnóstico se basa en la alta presunción clínica y se apoya en métodos serológicos específicos, no siendo necesaria la biopsia renal. La ecografía renal puede mostrar incremento del tamaño renal y de los índices de resistencia. Es también un hallazgo habitual objetivar una colección perirrenal (así como efusión pleural, pericárdica o ascitis).

El primer reporte de síndrome pulmonar fue en 1993 en el sudoeste de Estados Unidos de América (E.U.A.), región de Four Corners, causado por el virus denominado Sin Nombre hospedado en el ratón *Peromyscus maniculatus*⁴. En América, el cuadro clínico típico es un síndrome febril agudo con gran malestar general, frecuentemente asociado a afecciones gastrointestinales, seguido de un inicio repentino de dificultad respiratoria e hipotensión arterial. En otras áreas del mundo, los hantavirus causan otras presentaciones clínicas más relacionadas con

afecciones renales y hemorrágicas⁵. En ambos casos hay presentaciones que no van más allá de un síndrome febril inespecífico. En Sudamérica fue reconocido por primera vez en Argentina, en el año 1995; el agente responsable se identificó como virus Andes y el hospedero natural como el ratón colilargo *Oligoryzomys longicaudatus*⁶.

Otros hantavirus han sido reconocidos en América del Norte, América Central y Sudamérica⁷. En la Argentina existe la circulación de dos especies virales, Andes y Laguna Negra, distribuidas predominantemente en cuatro zonas: noroeste (Salta, Jujuy y recientemente Tucumán) con 48,7% de los casos asociados a los genotipos Andes-Orán, Andes-Bermejo y Laguna Negra, nordeste (Corrientes, Formosa y Misiones), 0,4% de los casos, asociado a los genotipos Andes Jujutiba y Lechiguanas, zona central (Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos) con 36,7% de los casos, donde circulan los genotipos Andes-Lechiguanas, Buenos Aires y Plata y en la zona patagónica (Neuquén, Río Negro y Chubut) con 14,1% y asociados al genotipo Andes-Sur. La gran mayoría de los casos está asociada al virus Andes y unos pocos casos son secundarios a Laguna Negra. Cada uno de los linajes tiene un hospedero diferente en la naturaleza^{8,9}. Existe un amplio espectro de gravedad entre los casos de síndrome pulmonar; se han registrado algunos casos atípicos con cuadros moderados y en menor medida, algunos leves o asintomáticos. La letalidad varía entre 17 y 40% según la región y aumenta de norte a sur⁸.

En la Provincia de Buenos Aires, los primeros casos confirmados de hantaviriosis fueron detectados, retrospectivamente, en el año 1994^{10,11}. En el año 1996 se notificó el primer caso de infección por hantavirus y desde entonces se ha incrementado la notificación de casos. Una de las áreas de mayor preocupación es el corredor Buenos Aires-La Plata, donde se conjuga un modelo de transmisión periurbano con una alta concentración de población y una letalidad que supera a la de la región noroeste. Se han encontrado seroprevalencias cercanas a 3%, lo que indicaría infecciones sin enfermedad asociada (casos asintomáticos), y en reservorios como *Oligoryzomys flavescens* porcentajes de infección de hasta 10%.

El presente trabajo recoge por primera vez información de 25 años de vigilancia epidemiológica sobre una infección ya considerada endémica en la Argentina y en Cono Sur. El objetivo del presente estudio fue caracterizar el comportamiento de la serie temporal de la infección por hantavirus durante 25 años de la serie 1997-2021.

Material y Método

El diseño fue un estudio descriptivo, retrospectivo, con análisis de serie temporal. Los datos fueron recabados a partir del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), que integra información sobre las enfermedades

de notificación obligatoria¹⁸. El área geográfica fue la Provincia de Buenos Aires, Argentina, localizada entre los paralelos 33° 40' 35" y 41° 08' 49" Latitud S y entre los meridianos 56° 24' 42" y 63° 23' Longitud O, cubriendo una superficie total de 307.571 km². La población es de 17.196.396 (50,7 habitantes por km²). Se calcularon las tasas de incidencia y de letalidad anuales. Los datos se transformaron en series temporales para su tratamiento. Una serie temporal se obtiene midiendo una variable de manera regular a lo largo de un período de tiempo. Desde una perspectiva teórica el enfoque clásico de análisis de series temporales considera que el comportamiento de una variable en el tiempo es el resultado de la integración de cuatro componentes fundamentales (aunque no siempre aparecen todos): tendencia (Tt), ciclo (Ct), componente estacional (St) y componente irregular o ruido (Et). De esta forma, con los métodos clásicos una serie temporal X_t es una función de estos cuatro componentes.

$$X_t = f(Ct, Tt, St, Et)$$

La función de serie temporal utilizada empleó la media móvil centrada según periodos trimestrales, de forma que cada año se dividió en cuartiles. Se consideró un modelo multiplicativo. De este análisis se excluyeron los casos sin datos completos de estacionalidad. El análisis de datos se realizó mediante el *software* estadístico SPSS. La definición de los síndromes asociados se adecuó según la Clasificación Internacional de Enfermedades, (CIE) Xa. Revisión y códigos CIE (XI Revisión): - B33.4 *síndrome cardio-pulmonar por hantavirus* y D62 *enfermedad por hantavirus* D62.0 *fiebre hemorrágica con síndrome renal*, D62.1 *síndrome pulmonar por hantavirus*, D62.Y. *otra enfermedad hantavirus especificada*. Las tres entidades nosológicas habituales: síndrome pulmonar, fiebre hemorrágica y síndrome renal (que acusa a veces con fiebre hemorrágica) se presentaron como frecuencias relativas. El estudio fue anónimo, quedando los datos personales de los pacientes a resguardo y en cumplimiento del secreto estadístico.

No se requirió aval de Comité de Ética ya que el trabajo se marca en la excepción que establece la Resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación respecto a los estudios que se realizan en el marco de las funciones de protección de la salud de los programas oficiales del gobierno.

Resultados

Desde el año 1997 al año 2021 se identificaron 583 casos de hantavirus en la provincia de Buenos Aires (Tabla 1) siendo la tasa de mortalidad de 0,15 por cien mil habitantes y la letalidad de 22,6%. La infección mantuvo clara preponderancia en el sexo masculino, con una razón ponderada de tres casos en varones por cada mujer. El

22,6% de los casos fueron mujeres y 77,4% varones. La tendencia ciclo reflejó el carácter estacional del hantavirus (Figura 2). El índice de variación estacional muestra este carácter cíclico (Figura 1). Durante el primer cuartil

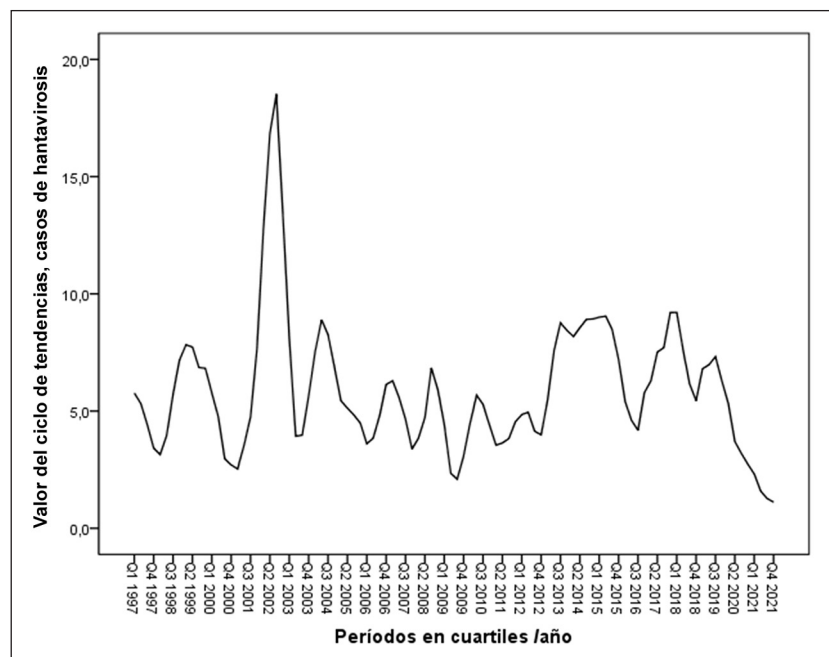


Figura 1. Análisis de tendencia ciclo mediante mediana móvil centrada. Casos de hantavirus, Provincia de Buenos Aires, serie histórica 1997-2021

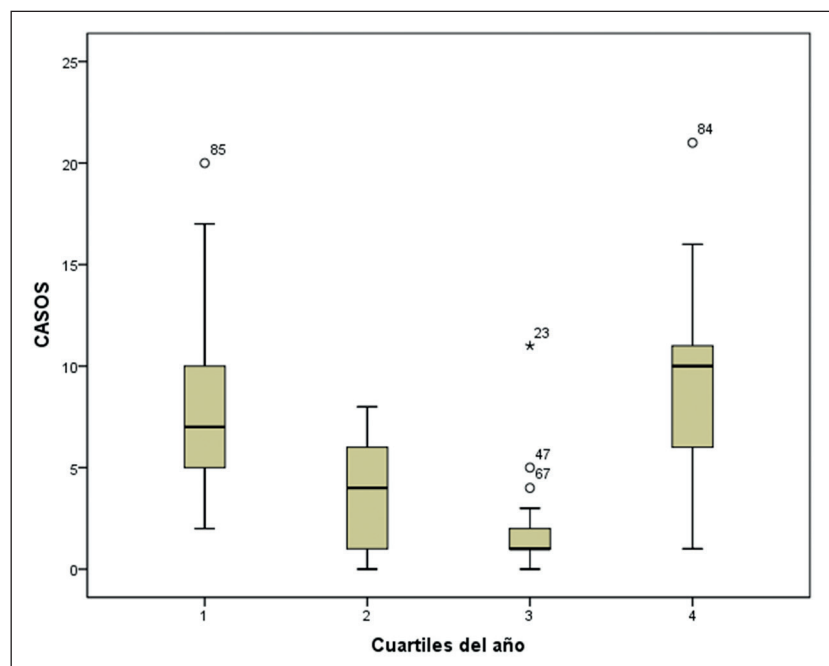


Figura 2. Box-plot: Distribución de casos de hantavirus según periodicidad trimestral. Acumulados de la serie histórica 1997-2021. Provincia de Buenos Aires

Tabla 1. Tasas de incidencia y letalidad de Infección por hantavirus en la Provincia de Buenos Aires. Serie histórica 1997-2021

Año	Población	Mujeres	Varones	Razón V:M	Total casos	Tasas por 100 mil	Fallecidos	Tasa Letalidad por 100
1997	13640948	0	11	0	11	0,08	4	36,4
1998	13777950	4	16	4,0	20	0,15	7	35,0
1999	13911670	5	31	6,2	36	0,26	8	22,2
2000	14042096	2	15	7,5	17	0,12	3	17,6
2001	14105186	6	16	2,7	22	0,16	5	22,7
2002	14228109	10	38	3,8	48	0,34	13	27,1
2003	14348260	4	15	3,8	19	0,13	10	52,6
2004	14468486	6	20	3,3	26	0,18	8	30,8
2005	14591676	4	18	4,5	22	0,15	4	18,2
2006	14721103	6	18	3,0	24	0,16	5	20,8
2007	14854828	4	16	4,0	20	0,13	5	25,0
2008	14988858	2	8	4,0	10	0,07	2	20,0
2009	15121811	6	9	1,5	15	0,10	2	13,3
2010	15716942	7	10	1,4	17	0,11	2	11,8
2011	15909607	4	12	3,0	16	0,10	6	37,5
2012	16100618	2	12	6,0	14	0,09	5	35,7
2013	16289599	6	26	4,3	32	0,20	7	21,9
2014	16476149	9	19	2,1	28	0,17	5	17,9
2015	16659931	7	29	4,1	36	0,22	10	27,8
2016	16841135	5	17	3,4	22	0,13	10	45,5
2017	17020012	7	31	4,4	38	0,22	1	2,6
2018	17196396	9	17	1,9	26	0,15	4	15,4
2019	17370144	5	29	5,8	34	0,20	1	2,9
2020	17541141	8	11	1,4	19	0,11	3	15,8
2021	17709598	4	7	1,8	11	0,06	2	18,2
Acumulado	387632253	132	451	3,4	583	0,15	132	22,6

Tabla 2. Valores del índice de variación estacional. Casos de hantavirus. Serie acumulada 1997-2021. Buenos Aires. Argentina

Trimestres	Factor estacional medio
1	1,50
2	0,61
3	0,30
4	1,57

del año aumenta en 50% la incidencia respecto de los valores medios, cayendo luego por debajo hasta el último cuartil, donde vuelve a incrementar en 57% (Tabla 2). La periodicidad trimestral y anual y el índice de variación estacional reflejan la fuerte estacionalidad de la hantavirus siendo que el primer y último trimestre del año superan en más de 50% la incidencia en los segundos y terceros trimestres, las épocas templadas y frías de la región. La Tabla 3 muestra el total de síndromes reportados por cada año siendo que un mismo paciente incluya uno o más

Tabla 3. Distribución absoluta y relativa de los síndromes por año en los casos de hantavirrosis. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Serie histórica 1997-2021

Año	SG		SR		SN		SH		SHEM		SREN		Total
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
1997	8	33,3	9	37,5	1	4,2	4	16,7	2	8,3	0	0,0	24
1998	16	42,1	11	28,9	2	5,3	5	13,2	4	10,5	9	23,6	38
1999	23	34,3	24	35,8	6	9	8	11,9	6	9	6	8,9	67
2000	10	45,5	8	36,4	0	0	2	9,1	2	9,1	4	18,1	22
2001	18	34,6	19	36,5	2	3,8	7	13,5	6	11,5	8	15,3	52
2002	39	35,8	36	33	6	5,5	13	11,9	15	13,8	15	13,7	109
2003	16	41	13	33,3	3	7,7	4	10,3	3	7,7	5	12,8	39
2004	11	34,4	12	37,5	2	6,3	2	6,3	5	15,6	3	9,3	32
2005	14	35	12	30	1	2,5	6	15	7	17,5	1	2,5	40
2006	15	39,5	14	36,8	2	5,3	5	13,2	2	5,3	4	10,5	38
2007	12	38,7	12	38,7	1	3,2	4	12,9	2	6,5	5	16,1	31
2008	7	41,2	8	47,1	0	0	2	11,8	0	0	3	17,6	17
2009	8	47,1	4	23,5	0	0	3	17,6	2	11,8	0	0,0	17
2010	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1
2011	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1
2012	2	40	2	40	0	0	1	20	0	0	0	0,0	5
2013	6	42,9	4	28,6	0	0	2	14,3	2	14,3	1	7,1	14
2014	7	36,8	8	42,1	2	10,5	1	5,3	1	5,3	2	10,5	19
2015	14	58,3	6	25	0	0	4	16,7	0	0	3	12,5	24
2016	8	53,3	6	40	0	0	1	6,7	0	0	2	13,3	15
2017	10	58,8	4	23,5	0	0	2	11,8	1	5,9	1	5,8	17
2018	9	81,8	1	9,1	0	0	0	0	1	9,1	0	0,0	11
2019	28	57,1	14	28,6	0	0,0	5	10,2	2	4,1	2	4,0	49
2020	16	41,0	11	28,2	0	0,0	8	20,5	4	10,3	3	7,6	39
2021	6	33,3	7	38,9	1	5,6	3	16,7	1	5,6	1	5,5	18
Total	305	41,3	245	33,2	29	3,9	92	12,4	68	9,2	78	10,5	739

SG: gripal; SR: respiratorio; SN: nervioso; SH: hepático; SHEM: hemorrágico; SREN: renal.

al momento del diagnóstico. Expresados en porcentaje cada uno de ellos sobre el total de síndromes reportados, muestra que el síndrome gripal explica el 41,3% y el respiratorio 33,2% de las expresiones clínicas. La tendencia ubica al hantavirus con un pico en el año 2002 y descenso hasta el año 2007, para luego experimentar un aumento paulatino y sostenido hasta 2019. La letalidad según

síndromes en el acumulado de toda la serie mostró 22,2% para el síndrome gripal (68/305), 26,5% para el síndrome pulmonar (65/245), 23,5% para la fiebre hemorrágica (16/68) y finalmente 34,6% en el síndrome renal (27/78). En cuanto al sexo, la tasa de letalidad fue prácticamente igual en ambos sexos. El 24,2% de las mujeres (32/132) y 18,6% de los varones (84/451) fallecieron.

Discusión y Conclusiones

El estudio mostró la evolución durante 25 años de infección por hantavirus en Buenos Aires, Argentina. Se conocen más de 40 especies de hantavirus en el mundo, 22 de las cuales son consideradas patógenas para el ser humano. La tasa global de letalidad en los 25 años estudiados fue de 22,6%, con un máximo de 52,6% para el año 2003 y un valor mínimo de 2,6% para el año 2017. Sin embargo, si se observa la curva de letalidad, hubo una tendencia ascendente desde que la enfermedad comenzó a formar parte del sistema de vigilancia hasta el año 2003, luego desciende paulatinamente y en forma irregular durante los siete años siguientes, para nuevamente ascender hacia el año 2011, con un comportamiento errático que alcanzó un máximo en el año 2016 casi llegando a los valores previos del pico del año 2003. Nuestros hallazgos en la Provincia de Buenos Aires no muestran una tendencia desde el análisis de serie de tiempo; en cambio es claramente estacional, donde las diferencias estadísticas se observan entre los meses de mayor calor versus los de mayor frío. Inicialmente, el interés local era demostrar el comportamiento de la serie histórica de la hantaviriosis y ofrecer entonces información de tendencia que reflejara la carga de enfermedad a lo largo de los años. En la Provincia de Buenos Aires, los primeros casos de SPH se detectaron retrospectivamente en el año 1994 y desde entonces, se ha incrementado la notificación de casos, convirtiéndose en una enfermedad endémica.

En Sudamérica, los primeros casos del SCPH se produjeron en Argentina y Brasil en los años 1993 y 1994, respectivamente. La transmisión persona a persona es un mecanismo de infección poco frecuente que ha sido demostrado en 1996 para el linaje ANDV-Sur, prevalente en la región Suroeste de Argentina, y en 2002 para el genotipo ANDV-BsAs en la provincia de Buenos Aires¹². Los resultados del presente estudio son genéricos y presentan la limitación de no contar con datos ecológicos más detallados en las zonas de denuncia y confirmación de casos. Los hallazgos respecto de los síndromes habitualmente reconocidos, tanto en el compromiso pulmonar como renal y hemorrágico, deben ser reinterpretados a la luz de las revisiones recientes, dado que en realidad ambos podrían estar expresando un síndrome interconectado. Las enfermedades renales y pulmonares a menudo se asignan a los hantavirus del Viejo Mundo o del Nuevo Mundo de manera dicotómica. No obstante, tanto la forma pulmonar como hemorrágica y renal se definen y nombran según síntomas que también pueden estar parcialmente ausentes o incompletos. Los avances recientes en la caracterización y comprensión de la patogénesis, el tropismo de órganos

y el fenotipo clínico han confirmado las características comunes de ambos síndromes llevando a la percepción de una enfermedad interconectada¹⁶. Si bien es conocido que el sexo masculino está más expuesto a la infección por condiciones laborales, es cierto que, una vez producido el contagio, las tasas de letalidad se comportan de manera semejante en ambos sexos. En la población adulta, la exposición laboral en faenas forestales, desmalezamiento y otras, representa uno de los principales factores de riesgo. En la mayoría de los casos, el hombre adquiere la infección, principalmente por inhalación de aerosoles contaminados, orina, excretas o contacto directo con roedores infectados. La transmisión interhumana es excepcional y ha sido reconocida únicamente para el genotipo Andes, en la región sur del país¹³. Recientemente, se ha reportado la probabilidad de que en pacientes con SP y títulos altos virales, la exposición debido a encuentros sociales podría considerarse como un factor de riesgo para la transmisión interhumana¹⁴.

La mayor ocurrencia de infección por hantavirus en hombres que en mujeres, ha sido ampliamente publicada. Sin embargo, como han planteado Brian Hjelle y Fernando Torres-Pérez¹⁵, la razón hombre/mujer es muy variable, dependiendo principalmente de la residencia de la población estudiada (por ejemplo, zonas rurales frente a las urbanas), la ocupación o en los casos urbanos a veces relacionados con depósitos de cereales, leña o verduras, situaciones que aumentan el riesgo epidemiológico.

Como enfermedad infecciosa, la hantaviriosis reflejó en los últimos 25 años un comportamiento, recurrente y estacional, endémico y compartido en sus características clínicas con el resto de la región andina. Los cambios en el nicho ecológico del roedor influyen en las probabilidades de contacto con los seres humanos. Por ejemplo, en Chile el aumento de precipitaciones anuales o el florecimiento de la gramínea *Chusquea raquissima* se acompaña de aumento de la presencia del roedor, vale decir, muestra estacionalidad¹⁶. La exposición del ser humano fundamentalmente en los períodos de estaciones cálidas o templadas tiene relación con el aumento de actividades al aire libre, como el trabajo agrícola y forestal, así como el *camping*. Estas actividades de primavera y verano coinciden con el aumento de la incidencia de enfermedad. La limitación del alimento por otra parte también tiene su influencia como parte del nicho ecológico del reservorio, ya que la reducción de alimento hace desplazarlo a los hábitats cerrados del ser humano. Este dato también ha sido reportado en el hemisferio norte, al sur oeste de E.U.A, donde se encontró que las temperaturas medias en los meses de probable exposición al virus fueron más elevadas y con amplio rango de variación.

Referencias bibliográficas

- 1.- Enria D, Padula P, Segura E, Pini N, Edelstein A, Posse C R, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 709-11. PMID: 9284576.
- 2.- Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin* 2017; 32: 32-43. doi: 10.1007/s12250-016-3899-x
- 3.- Lee H W, Lee P W, Johnson K M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137: 298-308. doi: 10.1093/infdis/137.3.298
- 4.- Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-7. doi: 10.1126/science.8235615
- 5.- Dheerasekara K, Sumathipala S, Muthugala R. Hantavirus infections. *Treatment and prevention. Curr Treat Options Infect Dis* 2020; 12: 410-21. doi: 10.1007/s40506-020-00236-3. Epub 2020 Oct 29.
- 6.- López N, Padula P, Rossi C, Lázaro M E, Franze-Fernández M T. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6. doi: 10.1006/viro.1996.0305.
- 7.- Brocato R, Hooper J. Progress on the prevention and treatment of hantavirus. *Disease viruses* 2019; 11(7): 610. doi: 10.3390/v11070610.
- 8.- Martínez V P, Bellomo C M, Cacace M L, Suárez P, Bogni L, Padula P J. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina, 1995-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1853-60. doi: 10.3201/eid1612.091170.
- 9.- Alonso D O, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba M T, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus pulmonary syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. *J Med Virol* 2019; 91: 1173-81 doi: 10.1002/jmv.25446.
- 10.- Pantozzi F, Bolzan A, Massana M. 2011 Perfil epidemiológico de infección por hantavirus en la Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Período 1996-2009. Rev Chil Salud Pública* 2011; (15): 155-64. Disponible en: <https://revistasaludpublica.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/17709>.
- 11.- Parisi M N, Enria D A, Pini N C, Sabattini M S. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina, *Medicina* (Buenos Aires) 1996; 56: 1-13. <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol56-96/n1/56-96n1-p1-13.pdf>
- 12.- Iglesias A, Bellomo C, Martínez V. Síndrome pulmonar por hantavirus en Buenos Aires, 2009-2014 *Medicina (Buenos Aires)* 2016; 76: 1-9. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v76n1/v76n1a01.pdf>
- 13.- Bellomo C, Nudelman J, Kwaszka R, Vázquez G, Cantoni G, Weinzettel B, et al. Expansión geográfica del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina: Informe del caso más austral *MEDICINA (Buenos Aires)* 2009; 69: 647-50. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n6/v69n6a11.pdf>
- 14.- Martínez V P, Di Paola N, Alonso D O, Pérez-Sautu U, Bellomo C M, Iglesias A A, et al. "Super-spreaders" and person-to-person transmission of Andes Virus in Argentina. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2230-41. doi: 10.1056/NEJMoa2009040.
- 15.- Murúa R, Navarrete M C, Cádiz R, Figueroa R, Padula P, Zaror L, et al. Síndrome pulmonar por Hantavirus: situación de los roedores reservorios y la población humana en la Décima Región, Chile. *Rev Med Chile* 2003; 131: 169-76 doi.org/10.4067/S0034-98872003000200006.