

ARTICULO ORIGINAL

Características epidemiológicas del síndrome pulmonar por hantavirus y los factores asociados al óbito en el Chaco Central – Paraguay. Año 2011

Epidemiological characteristics of the hantavirus pulmonary syndrome and factors associated with death in Chaco Central – Paraguay. Year 2011

***López F¹, Muñoz M¹, Galeano R¹, Rojas Silva A¹, Pereira Y¹, Gómez P¹, Paredes H², Samudio M^{1,3}, Cabello MA^{1,3}, Ojeda A¹, Allende I¹, Páez M^{1,3}, Assis D¹.**

1. Programa de Maestría en Epidemiología de Campo, Dirección General de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción-Paraguay
2. Unidad Epidemiológica Regional de Boquerón-XVI Región Sanitaria-Boquerón. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Paraguay
3. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

RESUMEN

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) presenta alta letalidad, y en el país es endémica en el Chaco Paraguayo. En este trabajo se caracterizó el SPH y los factores asociados al óbito en el Chaco Central en 2011. Se realizó un estudio descriptivo mediante revisión de los registros hospitalarios, egresos entre el 01/01 al 22/09/2011; se buscó como caso sospechoso al que presentó fiebre y dificultad respiratoria, hospitalizado, con uno o más de los síntomas: tos seca, mialgias, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal). Realizó un estudio Caso-Control (CC) para los factores asociados a la defunción. Se consideró Caso: al confirmado con defunción y Control: confirmado sin defunción. Fueron revisados 6.291 registros, 88 fueron sospechosos, 34 confirmados por IgM, de los cuales 82% eran varones, la mediana de edad fue 29 años (4-84), 81% viven en zona rural, y 24% evolucionó a óbito. De los confirmados 27 fueron incluidos en el CC (8 casos y 19 controles). Todos los fallecidos fueron varones, los factores asociados a óbito fueron almacenamiento no seguro de alimentos (OR 8,40 p<0,03), y ser indígena comparados con los no indígenas (OR 11,25 p<0,02). Ser varón, adulto joven y vivir en zona rural son características predominantes entre los casos. Almacenar alimentos de forma no segura puede atraer a los roedores reservorios, además la precaria asistencia a la población indígena puede retardar el manejo clínico adecuado. Se recomienda orientación a la comunidad sobre las formas de contagio y signos y síntomas para demandar asistencia temprana.

Palabras clave: síndrome pulmonar por hantavirus, factores asociados a óbito, Chaco Central, Paraguay.

Abstract

The hantavirus pulmonary syndrome (HPS) shows high lethality and is endemic in the Paraguayan Chaco. This work characterized HPS and factors associated with death in the

*Autor Correspondiente: **Dr. Francisco López.** Dirección General de Vigilancia de la Salud. Pettrossi y Constitución.

Email: francgolpe@gmail.com. Fecha de recepción: Setiembre de 2011, Fecha de aceptación: Mayo de 2012

Central Chaco in 2011. A descriptive study was carried out by revision of hospitals records and discharges between January 1 and November 22, 2011. Suspicious case was searched as the one that presented fever and respiratory difficulty, admitted in the hospital, with one or more of these symptoms: dry cough, myalgias, shivering, vomits, headache and abdominal pain. A case-control (CC) study was carried out for the factors associated with death. Case: confirmed with death and Control: confirmed without death. A total of 6,291 records were checked, 88 were suspicious cases, 34 confirmed by IgM, 82% were men, the mean age was 29 years (4-84), 81% lived in rural zone and 24% evolved to death. Of those confirmed cases, 27 were included in the CC (8 cases and 19 controls). All the deceased people were men and the factors associated with death were unsafe storing of food (OR 8.40 $p < 0.03$) and being indigenous compared with being non-indigenous (OR 11.25 $p < 0.02$). Being a man, young adult and living in rural zones were predominant among cases. To store food in an unsafe way could attract reservoir mice and the precarious assistance to indigenous populations could delay an adequate clinical management. Community orientation about the forms of contagious and signs/symptoms to demand early care are recommended.

Keywords: hantavirus, factors associated to death, Chaco Central, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) es una enfermedad infecciosa aguda, endémica y estacional, que cursa con insuficiencia cardio-respiratoria de rápida instalación y alta letalidad, descrita en el continente americano en 1993. Es causado por un virus ARN del género Hantavirus, familia *Bunyaviridae* (1). La principal vía de contagio es la inhalación de aerosoles provenientes de orina y saliva o por el contacto directo con excretas de roedores infectados (2,3)

En Paraguay se detectaron los primeros casos de SPH en 1995, causados por un nuevo tipo de virus hanta que recibió el nombre de virus Laguna Negra (4), el reservorio primario es el roedor *Calomys laucha*, de vida vespertina (5). La seroprevalencia encontrada fue de 7% a 21% en grupos de personas asintomáticas y residentes de la comunidad (4). Entre los años 2004 y 2010 se confirmaron un total de 92 casos de SPH, de los cuales el 80% fueron registrados en la Región Occidental o Chaco, en los Departamentos de Boquerón y Presidente Hayes (6).

Se deben considerar algunos aspectos referentes a las condiciones de vida de los pobladores de la Región del Chaco Central, que conllevan factores de riesgo para adquirir la enfermedad, como la alta densidad del reservorio natural de virus, el *C. laucha*, principalmente por ser tratar de una región mayoritariamente agrícola y ganadera (7). Es conocido también que la infección se presenta más frecuentemente en la zona rural, siendo la Región del Chaco Central en su mayor parte rural, con viviendas precarias, sin agua potable ni energía eléctrica, por lo que las condiciones de almacenamiento de alimentos, no son adecuadas, además de la limitación de algunas poblaciones rurales del acceso a los servicios de salud (8).

En el año 2011, hasta la semana epidemiológica (SE) 3, se notificaron al sistema de vigilancia de Hantavirus (SV-SPH), 27 casos confirmados, la tasa de letalidad observada fue de 37%. El 89% de los casos se registró en la Región Occidental o Chaco, de los cuales el 71% correspondió al Departamento Boquerón, con una tasa de letalidad del 41%; el 25% al Departamento Presidente Hayes, con una letalidad del 50% y el 4% al Departamento Alto Paraguay (6).

Las características del evento juntamente con la peculiaridades de la región requirió de una investigación, para caracterizar la situación epidemiológica, identificar las posibles causas de dicho incremento, así como los factores de riesgo asociados a la alta letalidad, lo que permitirá proponer recomendaciones que puedan disminuir el contagio y el riesgo de letalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

El periodo de estudio comprendió desde el primero de Enero al el 22 Setiembre del año 2011. Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Para identificar caso sospechoso de SPH se utilizó la definición basada en la propuesta por el SV-SPH (9) que se definió como: todo egreso de los servicios locales elegidos, entre primero de Enero al 22 de Septiembre de 2011, que presentó fiebre graduada o referida y dificultad respiratoria con necesidad de hospitalización y que además haya presentado uno o más de los siguientes síntomas: tos seca, mialgias, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea y dolor abdominal.

Las fuentes de datos utilizadas para el estudio fueron los registros de pacientes egresados de servicios que cuentan con capacidad de respuesta, y son de referencia en la zona, como los Hospitales Públicos de Mariscal Estigarribia, Materno Infantil de Villa Choferes y servicios privados de Filadelfia y Loma Plata que pertenecen al Departamento de Boquerón, y el hospital de Tte. Irala Fernández del Departamento de Presidente Hayes.

De todos los registros se seleccionaron aquellos que cumplieran con la definición de caso sospechoso; los que fueron clasificados según su desenlace final, como: **caso Confirmado**: caso clínicamente compatible con la definición de caso y que tiene resultado positivo para Hantavirus por el laboratorio de referencia; **caso probable**: caso con signos y síntomas compatibles con SPH sin confirmación laboratorial y **caso descartado**: caso descartado por laboratorio.

Los datos fueron recolectados a partir de la búsqueda retrospectiva de casos en libro de consultas de hospitalizados, historias clínicas, registros de enfermería, evolución del paciente, egreso hospitalario, fichas epidemiológicas, resultados laboratoriales y certificados de defunción de pacientes internados durante el periodo de estudio.

Para la descripción de los casos en tiempo lugar y persona se utilizó un cuestionario semi estructurado para la recolección de datos de búsqueda activa retrospectiva, previamente validado, con variables socio-demográficas, clínicas y laboratoriales.

Para la verificación de la existencia de brote se realizó una comparación con los casos que se presentaron en esa zona entre los años 2010 y 2011. Estos datos fueron recabados de la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS)

Para identificar posibles factores asociados a la mortalidad por SPH, se realizó un estudio de caso-control. Fueron utilizados los registros de casos confirmados identificados en el estudio descriptivo. Se utilizaron las siguientes definiciones: **caso**: caso confirmado por

laboratorio y que evolucionó a óbito y **control**: caso confirmado por laboratorio que no evolucionó a óbito.

La encuesta se realizó a través de visitas al domicilio o lugar de trabajo de la población de estudio, entrevistando a los familiares de los casos (óbitos) y a los controles (no óbito), en la búsqueda de información no contemplada en los registros hospitalarios. Las variables estudiadas fueron las sociodemográficas (edad, sexo, años de escolaridad, grupo sociocultural, lugar de residencia, lugar de trabajo, ocupación), determinantes epidemiológicos (condiciones de almacenamiento de los alimentos, presencia o contacto con roedores en su trabajo o vivienda, actividad laboral relacionada al campo o a la exposición) y características de la asistencia a los pacientes (lugar de hospitalización, tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la consulta).

Análisis de datos

Los datos se analizaron en el programa Epi-Info 3.5.3; para el estudio descriptivo se emplearon las medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión. Para el estudio analítico: frecuencias, tendencia central y dispersión. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron la *Exacta de Fisher* para variables categóricas y *Kruskall-Wallis* para las variables continuas, con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%), el valor de $p \leq 0,05$.

Sensibilidad de SV-SPH

La estimación de la SV-SPH de captar casos sospechosos fue calculada utilizando en el numerador el número de casos notificados a la DGVS por las Unidades Epidemiológicas Regionales (UER) del Chaco, que coinciden con la búsqueda activa en los servicios de hospitalización del Chaco Central incluidos en el estudio y en el denominador el total de casos sospechosos, probables y confirmados de la búsqueda activa retrospectiva, multiplicado por 100. Para estimar la sensibilidad de los casos confirmados del SV-SPH, en el numerador se utilizó el número de casos confirmados que reportó la DGVS encontrado en la búsqueda activa, sobre el total de casos confirmados, más los encontrados en la búsqueda activa por 100, conforme al cuadro siguiente:

Cuadro 1 – Matriz para estimar a sensibilidad de SV-SPH para casos sospechosos y casos confirmados.

Casos sospechosos		Casos confirmados	
Casos sospechosos notificados en el SV-SPH en DGVS	A	Casos confirmados notificados en el SV-SPH en DGVS	A
Casos sospechosos encontrados en la búsqueda activa no notificados en la DGVS	C	Casos confirmados encontrados en la búsqueda activa, no notificados en la DGVS	C
Total de casos sospechosos	A + C	Total de casos confirmados	A + C
Sensibilidad para captar casos sospechosos	$\frac{A}{A + C} * 100$	Sensibilidad para captar casos confirmados	$\frac{A}{A + C} * 100$

Cuestiones éticas

Para el estudio de caso-control se pidió la autorización a los familiares de los óbitos y controles explicando previamente, los objetivos del trabajo. La información obtenida en esta investigación no implicó ningún riesgo a la salud de la población y solo fue utilizada de base para dar recomendaciones sobre medidas de control y prevención. Los datos obtenidos fueron manejados en forma confidencial y utilizados exclusivamente para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

RESULTADOS

En la búsqueda activa hospitalaria de los centros elegidos se revisaron 6.291 historias clínicas, donde se encontraron 88 casos sospechosos de SPH, se confirmaron por laboratorio 34 casos, 23 por el Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) y 11 por Laboratorio del Hospital de Loma Plata, mediante la técnica de Elisa para la detección de anticuerpos IgM. Se descartaron a siete casos y a cinco de ellos se cerraron por otros diagnósticos como: dengue, neumonías, amigdalitis, síndrome gripal y encefalitis. Al final 47 casos se quedo como probable.

El primer caso reportado de SPH en el periodo de estudio, fue en la semana epidemiológica (SE) 03, posteriormente hasta la SE 18 solo se registran sospechosos. Desde la SE 19 se vuelven a confirmar los casos, observándose el pico máximo en la SE 35, la letalidad del periodo fue de 34% (Figura 1).

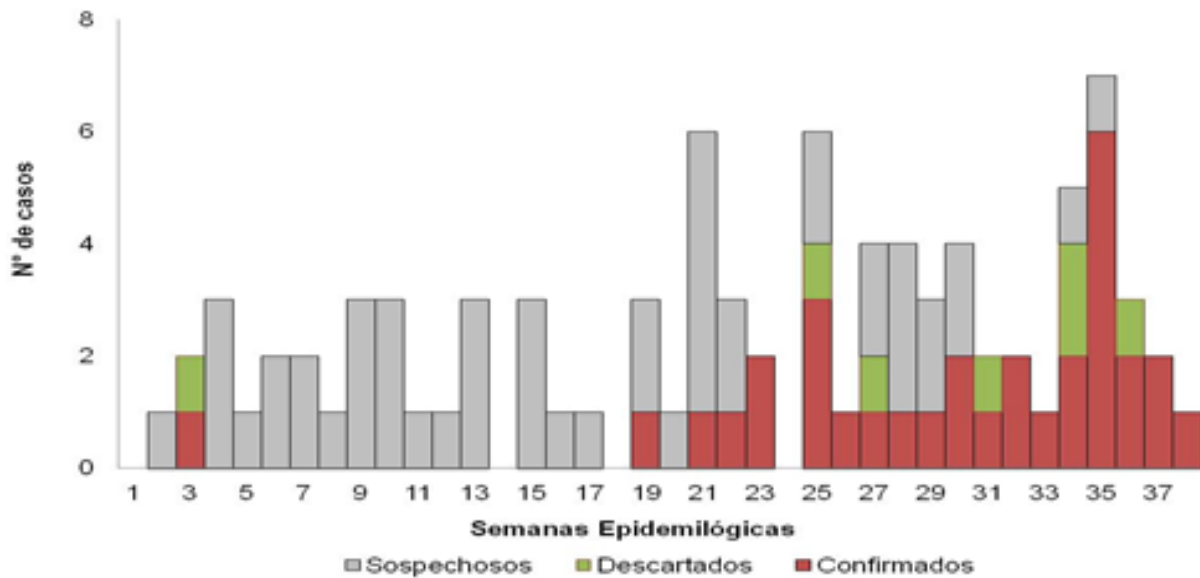


Figura 1 - Distribución de los casos encontrados en la búsqueda activa hospitalaria según clasificación, por SE, Chaco Central, 2011.

De los confirmados el 82% (28), correspondió al sexo masculino, 88% (30) fueron de zona rural, los casos eran provenientes del los departamentos de Presidente Hayes un 35% (12) y Boquerón un 65% (22). La mediana observada de días de internación, y un 23% (8) evolucionaron a óbito (Tabla 1).

Tabla 1. Características de casos encontrados en la búsqueda activa hospitalaria según clasificación, por SE, Chaco Central, 2011.

Características	Confirmados (N = 34)		Descartados (N = 7)		Probables (N = 47)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo (masculino)	28	82	6	86	25	53
Mediana de Edad (años)*	29	4 - 84	49	19 - 68	15	1 - 64
Departamentos						
Presidente Hayes	12	35	0	0	7	15
Boquerón	22	65	7	100	40	85
Tipo de Localidad						
Rural	30	88	3	43	29	62
Urbana	4	12	4	57	18	38
Evolución						
Alta	23	68	5	71	43	91
Remitido	3	9	0	0	4	9
Fallecido	8	23	2	29	0	0
Días entre IS¹ y Consulta*	1	0 - 5	3	2 - 4	2	3 - 31

* Mediana y rango

¹ IS: inicio de los síntomas

Los síntomas más frecuentes observados entre los confirmados fueron: fiebre y dificultad respiratoria en 100% (34) de los casos, tos seca 32% (11) y 24% (8) presentó vómito (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de signos y síntomas de los casos encontrados en la búsqueda activa hospitalaria según clasificación, por SE, Chaco Central, 2011.

Síntomas	Confirmados (N = 34)		Descartados (N = 7)		Sospechosos (N = 47)	
	n	%	n	%	n	%
Fiebre	34	100	7	100	47	100
Dificultad respiratoria	23	68	4	57	47	100
Tos seca	11	32	4	57	33	70
Vómito	8	24	1	14	5	11
Cefalea	4	12	1	14	6	13
Mialgia	5	15	1	14	4	9
Naúseas	4	12	1	14	2	4
Dolor abdominal	3	9	0	0	2	4

De los 34 casos positivos 11 no tenían síntoma de dificultad respiratoria, no cumplían con nuestra definición de caso, fueron incluidos porque tenían resultado positivo para SPH por laboratorio.

En el 2011, hasta la SE 34 se observa un incremento de casos positivos en relación al 2010 en la Región del Chaco Central (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de casos de SPH por departamento de procedencia, años 2010 y 2011, Paraguay

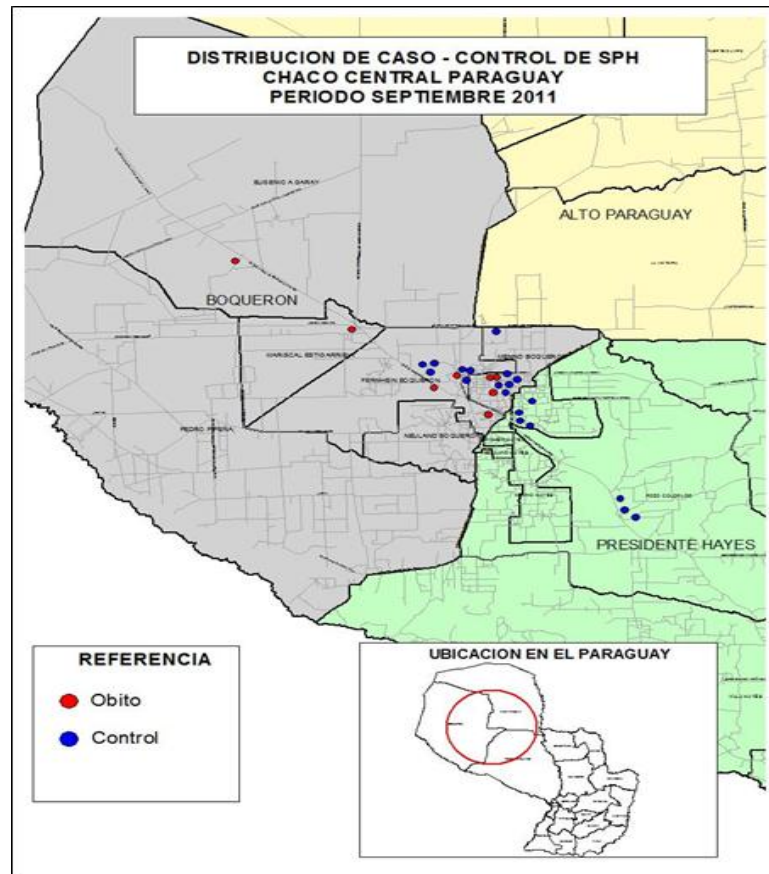
Departamento	Numero de casos	
	2010	2011
Concepción	1	1
Itapúa	-	1
Misiones	-	1
Pte. Hayes	3	6
Alto Paraguay	-	1
Boqueron	3	17
Total	7	27*

Fuente: Boletín Epidemiológico DGVS, SE 35, datos hasta la SE 34 de 2011.

Estudio Caso-Control

De los 34 confirmados, 27 casos se incluyeron en el estudio caso control; ocho casos y 19 controles. La mediana de edad observada entre los casos fue de 27 años y entre los controles fue de 29 años, los 8/8 casos y 14/19 del grupo control eran del sexo masculino.

La distribución de los casos según lugar de procedencia se observa en el mapa 1, donde la mayor frecuencia de óbitos corresponde a Boquerón (3) y el de controles a de Villa Hayes (6) seguido de Loma Plata (5) y Filadelfia con (3).



Mapa 1. Distribución de caso. Control de SPH. Chaco Central. Paraguay. Setiembre 2011

En relación a la ocupación 6/8 de los casos y 10/19 tienen ocupación relacionada al campo. En la distribución por grado de escolaridad, 5/6 de los casos y 6/17 de los controles cuentan con nivel primario, sin embargo no se observó diferencias estadísticas en relación a la escolaridad entre caso y control. Fue observada co-morbilidad en 2/8 y 4/19 entre los casos y controles respectivamente. Haber observado roedores en el entorno de su vivienda o su local de trabajo se presenta en 5/8 para los casos y 14/19 para los controles, sin diferencias estadísticas en la distribución entre los casos y los controles

Se encontraron asociaciones entre evolucionar a óbito y ser indígena ($p < 0,01$), y no almacenar sus alimentos en forma segura ($p < 0,03$) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de las características de caso - control, asociadas y no asociadas al riesgo de evolucionar a óbito.

Característica	Casos n = 8	Control n = 19	Valor p
Mediana Edad (años)	27	29	0,27*
Sexo (masculino)	8	14	0,14
Ocupación (Campo)	6	10	0,43
Nivel de escolaridad			
Primaria	5	6	0,12
Secundaria	1	9	
Terciaria	0	2	
Co-morbilidad	2	4	0,80
Grupo Social			
Indígena	6	4	< 0,01
No indígena**	2	15	
Sospecha de SPH en la consulta	3	15	0,10
Alm. alimentos no seguro	6	5	0,03
Vio roedores en su entorno	5	14	0,90

Valor de p: *Exacto de Fisher* * *Kruskall-Wallis*
 ** Incluye a la población latina y menonita

Sensibilidad del sistema de vigilancia SPH.

Del total de 88 sospechosos encontrados en la búsqueda hospitalaria retrospectiva, solo 15 fueron notificados SV-SPH, por lo que se estima una sensibilidad del 17% en captar los casos sospechosos.

$$S \text{ notf.} = \frac{15}{15 + 73} \times 100 = 17\%$$

La capacidad del SV-SPH para captar los casos confirmados fue solo del 44% (15/34 x 100), asumiendo que de un total de 34 casos confirmados encontrados en la búsqueda activa hospitalaria, coinciden con el sistema sólo 15 de ellos. Resultando mayor la estimación de la sensibilidad de la notificación de casos confirmados que la de notificados en general.

$$S \text{ notf.} = \frac{15}{15 + 19} \times 100 = 44\%$$

LIMITACIONES

La inconsistencia y falta de completitud de datos en los registros hospitalarios; tiempo entre la ocurrencia del evento y la búsqueda; entrevista hecha, buscando informaciones con los parientes de los casos (óbitos), el idioma, sobre todo en la población Menonita, pueden haber contribuido para el sesgo de información en el estudio.

DISCUSIÓN

En el trabajo se observó una mayor frecuencia para enfermarse de SPH al hecho de ser hombre adulto joven, que reside o tiene una ocupación relacionada a zonas rurales o el campo. Además asociación estadísticamente significativa con el almacenamiento de alimentos en forma no segura y la mortalidad;

Se encontraron casos positivos en el Hospital Loma Plata que no se notificaron al SV-SPH. El diagnóstico oportuno ante un cuadro febril y proceder de zona endémica hace que los pacientes no lleguen a desarrollar dificultad respiratoria y evolucionen favorablemente, como se vio en los casos que fueron atendidos en el Hospital de Loma Plata, que no presentaron dificultad respiratoria.

En cuanto a la vigilancia de los servicios de salud del Chaco Central, se encontró una baja sensibilidad, que podría deberse a la sub notificación por el personal de blanco, resultado de la escasa sintomatología que presentan los pacientes al inicio de la enfermedad en el momento de la consulta o la falta de capacitación del personal de salud para sospechar de SPH. Sin embargo, se encontró que la sensibilidad de la notificación de los casos confirmados es superior a la de sospechosos. Una posible explicación podría ser que los mismos buscan asistencia ya con una clínica acentuada para la SPH, además tienen nexo epidemiológico con otros casos que fueron confirmados, lo cual hace que se sospeche más de esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

A la Unidad de Salud Familiar (USF): orientar a la población a tomar medidas de prevención y control de SPH utilizando como estrategia a los agentes de salud como multiplicadores; capacitar al personal de blanco sobre la clínica del SPH y la remisión oportuna de pacientes sospechosos a la red de urgencias o de hospitalización., además de alertar a los médicos sobre la importancia de la sospecha temprana del SPH y derivar al paciente sospechoso al centro asistencial más cercano.

A la Secretaría de Salud: dar soporte a los servicios de salud locales en cuanto a las acciones de Vigilancia del SPH, abogar con los servicios públicos y privados sobre la importancia de la notificación de casos sospechosos de SPH

A los hospitales tanto públicos como privados : sensibilizar al personal de blanco en el conocimiento de la clínica y manejo de sospechosos de SPH; Coordinar con el LCSP para la colecta y envío de muestras para el diagnóstico de SPH; notificar a las Regiones Sanitarias correspondientes los casos sospechosos de SPH, siguiendo la definición de caso propuesta por el nivel central; mejorar la calidad del llenado de fichas de sospechosos de

SPH, para optimizar las intervenciones; y definir estrategias para mejorar los registros hospitalarios de pacientes ingresados;

A la Región Sanitaria: realizar actividades de promoción para las poblaciones expuestas sobre los signos y síntomas característicos del SPH; capacitar al personal de blanco en el diagnóstico y manejo del SPH; trabajar interinstitucionalmente en la prevención de SPH, enviando mensajes claros con respecto a los determinantes para la infección por Hantavirus; conformar la red de vigilancia y respuesta integrando a todos los servicios tanto públicos como privados, realizar en forma oportuna las investigaciones con la Unidad Epidemiológica Regional (UER); articular con el Servicio de Salud la referencia y contra referencia para remisión de los casos graves de SPH

A la Dirección General de Vigilancia de la Salud: acompañar a la UER en el cierre de casos, así como socializar con ellos el protocolo, definición de casos, modalidad y flujograma de la notificación, investigación epidemiológica de manejo de casos y tratamiento, medidas de prevención y control, además de revisar la definición de caso sospechoso de SPH en zonas endémicas.

Al Laboratorio Central de Salud Pública : orientar a los hospitales para la colecta y envío de muestras, de los casos sospechosos de SPH; Posibilitar la validación de las técnicas utilizadas para la determinación de SPH en los laboratorios de los servicios de salud local; fortalecer al laboratorio regional con capacidad diagnóstica para SPH, y retroalimentar a las unidades notificadoras con los resultados laboratoriales de manera a mantener un flujo de información permanente

AGRADECIMIENTOS

A la Secretaria de Salud (Gobernación del Departamento Boquerón). Batallón de Ingeniería IV Coronel Félix Cabrera (Comando de Ingeniería del Ejército), Dirección de Vigilancia de la Salud de Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (DGVS/MSPyBS), Centro Nacional de Enlace / DGVS/MSPyBS, XVII Región Sanitaria de Boquerón (DGVS/MSPyBS), Hospital Privado de Filadelfia, Hospital Privado de Loma Plata

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guzmán G Pablo, Tapia E Oscar, Villaseca H Miguel, Araya O Juan, Antonio P Lilia, Lee O Bolívar et al. Hallazgos morfológicos en casos fatales de síndrome cardiopulmonar por hantavirus: Estudio de 7 autopsias. Rev. chil. infectol. [revista en la Internet]. 2010 Oct [citado 2011 Sep 03]}; 27(5): 398-405. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000600003&lng=es. doi: 10.4067/S0716-10182010000600003.
2. Ministerio da Saude, Secretaria de Vigilancia en Saude, Departamento de Vigilancia Epidemiológica, Doencas de Enfermedades Infecciosas e Parasitarias: Guía de bolso, Octava Edición, Revista; Brasilia, 2010.
3. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud, Hantavirus en la Américas: Guías para el Diagnostico, el Tratamiento, la Prevención y le Control, Washington, D.C.: OPS; 1999.
4. Wells RM , Joven J, Williams RJ, Armstrong L Busico K, Khan AS et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. Am J Med Hyg 1997; 57: 274-82.
5. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol S, Umland ET et al. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. Virology 1997; 238(1):115-127.
6. MSPBS Paraguay. Notificación Obligatoria. Boletín Epidemiológico Semanal.35:8. http://www.vigisalud.gov.py/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=123&Itemid=129

7. Yahnke C, Meserve L, Ksiazek T, Mills J. Patterns of Infection With Laguna Negra Virus In Wild Populations of *Calomys Laucha* In The Central Paraguayan Chaco. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(6):768-76.
8. Padula P, Martínez V, Bellomo C, Maidana S, San Juan J,† Tagliaferri P, et al. Pathogenic Hantaviruses, Northeastern Argentina and Eastern Paraguay. *Am Emerg Infect Dis.* 2007 Ago;13(8):1211-14.
9. Páez M, Almirón M, Coluchi N, Arbo M, Moreira M. Normas Técnicas de vigilancia para la prevención y control del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS) Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS-UNA) Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) Dic. 2002.