

Factores ambientales y síndrome cardiopulmonar por virus hanta en Chile

Environmental factors and cardiopulmonary syndrome due to hanta virus in Chile

Elizabeth B. Contreras-Matamala y Carolina E. Luengo-Martínez

Recibido 7 agosto 2019 / Enviado para modificación 28 noviembre 2019 / Aceptado 27 diciembre 2019

RESUMEN

Objetivo Evaluar la relación entre la temperatura ambiente, humedad relativa y el material particulado ambiental 2,5 con el número de casos de síndrome cardiopulmonar por virus hanta en Chile durante el periodo 2015-2017.

Métodos Estudio observacional transversal en 197 casos de síndrome cardiopulmonar por virus hanta notificados y confirmados, ocurridos entre los años 2015 y 2017 en Chile. Se realizó análisis bi- y multivariado entre variables de estudio.

Resultados Se determinó una relación positiva y significativa entre temperatura ambiente y número de casos de Síndrome Cardiopulmonar por virus Hanta y una relación negativa y significativa entre el número de casos de Síndrome Cardiopulmonar por virus Hanta y la humedad relativa. Además se observó que la temperatura ambiental junto con material particulado 2,5 aumentan significativamente el número de casos de Síndrome Cardiopulmonar por virus Hanta.

Conclusiones Los factores ambientales están relacionados con el número de casos de síndrome cardiopulmonar por virus Hanta en Chile entre los años 2015 y 2017.

Palabras Clave: Temperatura ambiental; humedad; material particulado; hantavirus; síndrome pulmonar por hantavirus (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective Evaluate the relationship between ambient temperature, relative humidity and particulate matter 2,5 with the number of cases Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in Chile between 2015 and 2017.

Methods Observational, cross-sectional study in 197 cases of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome reported and confirmed, occurring between 2015 and 2017 in Chile.

Results Positive and significant relationship was identified between ambient temperature and number of cases of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome and a negative and significant relationship between the number of cases Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome and the relative humidity. Also, ambient temperature together with particulate matter 2,5 was observed to increase significantly the number of cases of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome.

Conclusions Environmental factors are related to the number of cases Hantavirus Pulmonary Syndrome in Chile between the years 2015 to 2017.

Key Words: Temperature; humidity; particulate matter; hantavirus; hantavirus pulmonary syndrome (*source: MeSH, NLM*).

EC: Lic. Medicina Veterinaria. MV. M. Sc. Salud Pública. Fiscalizador Unidad Zoonosis. Secretaría Regional Ministerial de Salud Región del Biobío. Concepción, Chile.

eb.contrerasm@gmail.com

CL: Enfermera. M.Sc. Salud Pública. Ph.D. Enfermería Académica Universidad del Bío Bío. Departamento de Enfermería. Chillán, Chile. *cluengo@ubiobio.cl*

Los constantes cambios medioambientales a nivel global han alterado los hábitats de organismos, lo que ha hecho más estrecha la interacción hombre-animal (1). Lo anterior ha traído consecuencias para la salud de la población (1). Las zoonosis o enfermedades de origen animal han tomado un rol emergente (2).

Entre ellas, se encuentra el síndrome cardiopulmonar por virus hanta (SCPH) considerada una zoonosis viral y endémica en Chile (3). Esta enfermedad afecta el sistema respiratorio y cardíaco, tras haber estado expuesto a la inhalación del virus hanta cepa Andes, principal causante de esta enfermedad en Sudamérica (3). El agente se encuentra en la orina, saliva y excretas de los roedores silvestres portadores, pertenecientes a la especie *Oligoryzomys longicaudatus*, cuyo nombre vulgar es “ratón de cola larga o colilargo” (3).

Ahora, los múltiples factores antropogénicos de la enfermedad han generado un aumento del riesgo de transmisión del virus y presentación de SCPH (4). En Chile, durante el año 2017, se confirmaron 88 casos (5); en Norteamérica (Canadá y Estados Unidos) en el 2016 se presentaron un total de 800 casos; en Centroamérica (Costa Rica y Panamá), 269 casos; y en Sudamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Guayana Francesa, Perú y Uruguay) 5 243 casos (6). Para el mismo límite de tiempo los tres países americanos con más casos de infección por virus hanta fueron Brasil, Chile y Argentina, en orden decreciente (6). En Canadá, aunque los casos de SCPH son raros cada año, presentan un comportamiento estacional con mayor cantidad de casos entre primavera y otoño (7). Los datos indican entonces que el SCPH es un problema extendido en América.

Por otro lado, el clima en el planeta se ha ido calentando en 0,6°C en las últimas tres décadas, hecho que ha repercutido en la ecología de las enfermedades infecciosas (1). Así, el cambio climático podría afectar la densidad de la población de ratones colilargos, su reproducción, tasa de supervivencia, interacción de transmisión del virus y su permanencia en el ambiente (10). Asimismo, el aumento de la temperatura debido al efecto invernadero podría producir mayor aerosolización del agente viral, lo que provoca un aumento de los casos de inhalación del virus por las personas (1), hecho que podría asociarse a brotes de enfermedad por virus hanta. Principalmente la capacidad de supervivencia del virus en el ambiente es el que cumple un rol crítico en el riesgo de transmisión (9).

Otro factor que puede influenciar en la transmisión del virus es la contaminación de aire por material particulado (PM): la exposición al PM es la mayor fuente de enfermedades y mortalidad a nivel mundial para humanos y animales (10). Mientras más pequeño sea el diámetro de la partícula, mayor será su capacidad de penetración en el sistema respiratorio y cardiovascular de la población

(11). Luego, entre los factores ambientales que aumentan la carga de contaminantes que reciben los pulmones se destaca la temperatura y la humedad relativa de ambiente (12), mientras que la carga viral en el entorno se verá afectada por la temperatura y la humedad. Esto puede generar modificaciones en la dinámica huésped-patógeno y a la vez en la epidemiología de la enfermedad por virus Hanta en los humanos, lo cual está siendo estudiado de manera crítica por las organizaciones de Salud Pública (13).

La persistencia del virus hanta en el ambiente se ve favorecido por la baja exposición a rayos ultravioleta, una temperatura moderada y la humedad ambiental alta, lo que aumenta la posibilidad de transmisión (4). Por lo tanto, es posible que el SCPH también se vea afectado por el cambio climático (8).

Es así como el objetivo de esta investigación es determinar la relación entre la temperatura ambiente, humedad relativa y el material particulado ambiental 2,5 con el número de casos de Síndrome Cardiopulmonar por virus Hanta en Chile durante los años 2015 a 2017.

En principio, se plantean las siguientes hipótesis:

- I. A mayor temperatura ambiente aumenta el número de casos de síndrome cardiopulmonar por virus hanta en Chile, entre los años 2015 al 2017.
- II. A mayor humedad relativa del ambiente, mayor es el número de casos de síndrome cardiopulmonar por virus hanta en Chile entre los años 2015 y 2017.
- III. A mayor material particulado ambiental 2,5 mayor es el número de casos de síndrome cardiopulmonar por virus hanta en Chile entre los años 2015 y 2017.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal. La muestra correspondió a 197 casos de pacientes con SCPH notificados y confirmados por laboratorios de referencia en Chile entre los años 2015 y 2017 que cumplieron con los criterios de elegibilidad de un total de 200 casos. Los criterios de inclusión considerados fueron dos: a) caso de SCPH confirmado serológicamente por laboratorio de referencia a nivel nacional, con investigación epidemiológica y medioambiental realizada por alguna de las oficinas de las SEREMIS (Secretaría Regional Ministerial) de Salud del país y b) caso de SCPH que, a la fecha del inicio de los síntomas, se encuentre dentro de los años 2015 y 2017. Se excluyeron los pacientes a los que no se les había identificado la comuna de contagio y los casos en los cuales no se contara con la fecha de primeros síntomas para estimar el período de exposición al virus. Tal fue el caso de los tres pacientes no incluidos en el estudio.

Los casos fueron analizados de manera agregada y se utilizaron tres bases de datos secundarias. Para la temperatura ambiental y humedad relativa, se usó una base

llamada Red agrometeorológica del instituto de investigaciones agropecuarias (INIA) y el Ministerio de Agricultura (MINAGRI) chileno. Esta posee el registro de las mediciones diarias de las variables ambientales antes mencionadas. Por su parte, las mediciones del material particulado 2,5 se obtuvieron del Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA), perteneciente al Ministerio de Medioambiente (MMA). De ellas, se obtuvo un registro diario tomado de las estaciones vigentes. Los datos de los casos de SCPH se obtuvieron mediante una solicitud efectuada por el portal de transparencia a la Subsecretaría de Salud Pública, que contuviera los antecedentes de cada paciente, basado en la encuesta epidemiológica y medioambiental que realiza la SEREMI de Salud a cada caso sospechoso, de acuerdo con la circular B51/24 del 10 de julio del 2012, emitida por el Ministerio de Salud.

La recolección de los datos de los factores ambientales se realizó mediante la extracción en línea de las mediciones diarias de temperatura ambiental, humedad relativa y material particulado 2,5. Es importante indicar que, para la selección de las estaciones ambientales se consideró que fuera la más cercana a la comuna de contagio del caso de SCPH y que contuviera la medición de cada día dentro del período de exposición al virus del caso, de acuerdo con la fecha de inicio de los síntomas en los años de estudio.

La obtención de los datos, según características socio-demográficas de los pacientes y el número de casos de SCPH, se basó en el registro nacional de los casos que lleva la Subsecretaría de Salud Pública.

En cuanto a las consideraciones éticas, es importante señalar que la base de datos secundaria de donde se extrajo el número de casos de SCPH a nivel nacional se solicitó sin los datos sensibles de las personas afectadas, para resguardar la confidencialidad de los involucrados. Esta solicitud se ampara bajo los artículos 8 y 9 de la Ley 19628 de 1999; allí se señala que los datos deben ser solicitados por escrito, dejando en claro las condiciones en las que se hará uso de dichos antecedentes, como también se establece el uso exclusivo para el cual los datos fueron requeridos (14).

Respecto a la base de datos de las variables ambientales, estas son de uso público y no contienen ningún dato sensible, por lo que se accede libremente a dicha información sin autorización especial de las instituciones involucradas. Además, el presente estudio obtuvo la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad del Bío-Bío.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el promedio de cada variable ambiental para el período de exposición al virus de cada paciente con SCPH. Luego se tomaron estos datos agregados y se calculó el promedio

de cada variable ambiental por los tres años de estudio para poder analizarlos con el total de número de casos de SCPH del período de estudio. La clasificación de los casos de SCPH se realizó de acuerdo con el año de inicio de los síntomas.

El análisis descriptivo de las variables sociodemográficas se obtuvo calculando medidas de tendencia central en función de la operacionalización de cada covariable a partir de la información de las bases de datos. Respecto a la estacionalidad del SCPH, se calculó el número de casos cada tres meses para así clasificarlos por estación del año, viendo dónde se presenta la mayor cantidad de casos a nivel nacional para los años de estudio.

Se verificó la distribución normal de las variables mediante el test de Shapiro Wilks, las cuales fueron paramétricas. La relación entre las variables ambientales y el número de casos de SCPH se evaluó mediante la prueba de correlación de Pearson.

Para poder determinar el efecto en conjunto de las variables ambientales en la variabilidad total del número de casos de SCPH mensuales, se efectuó un modelo de regresión lineal múltiple. Y se utilizó el método *STEPwise* para la obtención de un ajuste óptimo y escoger el mejor modelo. En todos los casos se consideró un p-value significativo menor a 0,05.

La tabulación se efectuó mediante el programa Excel 2015, versión 15.11.2 y el software STATA 14.0.

RESULTADOS

En el período 2015-2017 se registraron en Chile un total de 200 casos de SCPH, de los cuales se excluyeron tres casos de los análisis estadísticos por no cumplir con criterios de elegibilidad. En el año 2015 se presentaron 58 casos de SCPH a nivel nacional; en el 2016, 51; y en el año 2017 se elevaron los casos a 88.

Del total de 197 casos de SCPH que se incluyeron para los análisis, el 70% ocurrió en hombres y el 30% en mujeres. La edad promedio de los contagiados es de 38 años (DS=17,9 años). De los casos que se tiene registro, el mayor porcentaje de estos se presenta en personas que se desempeñan en labores de tipo agrícola, en un 31,5%. No obstante, también se presentaron casos durante el período en estudio en estudiantes, en un 17,3%, y en dueñas de casa, en un 9,6%. Territorialmente los casos se concentran entre la Región del Maule y la Región de los Lagos, siendo Bío Bío la región con más porcentaje de casos 20,8%.

En la Figura 1 se presenta una cartografía con la localización georreferenciada de la totalidad de casos de SCPH, con la distribución geográfica del roedor transmisor de la enfermedad en Chile en los años de estudio.

Figura 1. Cartografía de la distribución del ratón colilargo y localización de casos de SCPH en Chile en los años 2015 a 2017



En la Figura 1 se puede observar claramente el aumento de casos de SCPH ocurrido en el año 2017. Los puntos rojos se ven en predominancia en el mapa, como también se constata que el ratón colilargo se distribuye entre la región de Atacama y Magallanes en Chile.

Ahora, al ordenar el número de casos de SCPH y calcular el promedio de cada variable ambiental según estación del año, se obtiene la distribución de la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen descriptivo de las variables en estudio y el número de casos, según la estación del año

Estación del año	N.º de casos	Tº Promedio	Humedad promedio	PM _{2,5} promedio
Otoño	35	10,7	83,0	55,5
Invierno	29	8,2	83,1	51,2
Primavera	52	15,7	68,2	8,6
Verano	81	17,6	67,8	13,2

De acuerdo con lo que se puede apreciar en la Tabla 1, en las estaciones más calurosas se presentan mayores casos de SCPH a nivel país. Luego, para poder determinar el efecto de las variables exógenas, se presenta un análisis descriptivo por mes (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen descriptivo de las variables en estudio y el número de casos, según el mes del año

Mes de inicio a la exposición	N.º de Casos	Tº Promedio	Humedad promedio	PM _{2,5} promedio
Enero	28	15,9	67,7	7,7
Febrero	35	18,4	65,1	11,3
Marzo	31	17,8	68,8	13,2
Abril	14	15,4	71,8	17,2
Mayo	24	11,7	78,4	42,2
Junio	9	9,7	90,0	71,4
Julio	10	6,9	91,0	89,5
Agosto	7	7,0	89,2	60,6
Septiembre	6	7,1	82,6	47,3
Octubre	6	9,9	77,5	23,0
Noviembre	8	13,5	69,8	12,9
Diciembre	19	15,8	68,0	9,5

En términos promedios, en la Tabla 2 se observa que a mayor temperatura se produce un mayor número de casos; por otra parte, a menor contaminación ambiental y humedad del aire, mayor es el número de casos. Por lo tanto, se produce un comportamiento inverso entre el número de casos y estas dos variables.

Con el fin de poder cuantificar la relación que existe entre las variables estudiadas, la edad y el número de casos de síndrome cardiopulmonar por virus hanta, se realizó un estudio de correlaciones de Pearson (Tabla 3).

En la Tabla 3 se muestra una matriz de correlaciones, de la cual se infiere que hay una fuerte relación directa entre la temperatura y el número de casos (correlación=0,81), mientras que hay una relación inversa entre el número de casos con la humedad (correlación=-0,68) y con la

Tabla 3. Matriz de correlaciones entre las variables estudiadas y la edad

	Nº Casos	Temperatura	Humedad	PM _{2,5}	Edad
Nº Casos	1	0,81	-0,68	-0,53	-0,12
Temperatura	-----	1	-0,92	-0,84	-0,15
Humedad	-----	-----	1	0,96	-0,18
PM _{2,5}	-----	-----	-----	1	-0,27
Edad	-----	-----	-----	-----	1

contaminación ambiental PM_{2,5} (correlación=-0,53). Esta última no es significativa desde el punto de vista estadístico, a diferencia de los otros dos casos. La edad promedio de los contagiados no está correlacionada con el número total de casos (correlación=-0,27).

Finalmente, se buscó ajustar un modelo de regresión lineal múltiple para estudiar la asociación de la temperatura, humedad, PM_{2,5} y edad promedio en la captura de la variabilidad total que presenta la variable respuesta (nº de casos SCPH). En la Tabla 4 se presenta el resultado del mejor modelo que se obtuvo, luego de realizar un proceso de selección de variables *STEPwise*.

El modelo resumido en la Tabla 4 tiene una buena bondad de ajuste (R²=0.76). Esto significa que captura un gran porcentaje de la variabilidad total asociada al

Tabla 4. Modelo de regresión lineal múltiple entre las variables temperatura ambiental

	Coefficiente	Estimación	Error estándar	Valor-P
Intercepto		-86,92	30,9	0,023**
Temperatura		4,47	0,9	0,001**
PM _{2,5}		0,42	0,1	0,023**
Edad		0,86	0,4	0,077

Material particulado 2,5; edad promedio y el número de casos de SCPH.

número de casos de hanta mensuales. La humedad relativa se extrajo del modelo mediante la selección de variables *STEPwise*. Los resultados indican que la Tº ambiental promedio y el PM_{2,5} promedio son significativos. Esto quiere decir que contribuyen de manera significativa en entender el comportamiento del número de casos de contagio. Además, por cada grado de Tº adicional, el nº de casos aumentará en 5. Por otra parte, por cada unidad adicional de PM_{2,5} el número de casos aumentará en 0.42 unidades.

DISCUSIÓN

En el 2017 se observó un aumento en el número de casos de SCPH en el territorio nacional. Esta situación se podría relacionar con los incendios forestales sufridos durante la temporada estival de ese año; sin embargo, la evidencia científica sobre la relación entre los incendios forestales y el SCPH es limitada. Algunos estudios que han medido el impacto de los incendios forestales en las poblaciones de roedores indican que ocurre una baja mortalidad de

estos durante los incendios y que luego del siniestro se ve disminuida la abundancia y la diversidad de los murinos (15). Sería importante analizar para otros estudios el riesgo de contagio de SCPH en las labores de combate de los incendios forestales, que puede estrechar el contacto humano-roedor.

Según los datos sociodemográficos de este estudio, la enfermedad se ha presentado preponderantemente en hombres y el rango de edad de mayor afección fluctúa entre los 20,4 y 56,2 años. Esto indica que la enfermedad afecta principalmente a la población activa laboral y la predominancia en hombres se enlaza a su ocupación, ya que son ellos los que generalmente se encargan de las labores agrícolas (alto riesgo de exposición al virus) (16). En Chile, la infección por virus hanta se considera como enfermedad profesional cuando es contraída durante el desarrollo de actividades propias de un empleo con riesgo de exposición a roedores silvestres, mediante la normativa, D.S 109 de 1968, artículo 18 (17).

Otro resultado que llama la atención es que el 17,3% de los casos sean de estudiantes, lo que se atribuye a los movimientos juveniles de exploradores o religiosos que realizan campamentos en zonas rurales, incluyendo muchas veces actividades nocturnas de alto riesgo de contagio, considerando que la actividad del roedor transmisor es principalmente durante la noche (18).

Ahora, al visualizar la cartografía, se puede apreciar que los casos para los años 2016 y 2017 se expandieron regionalmente hacia el norte y el sur de Chile en comparación con el 2015. Por ello, se presume que la presentación de SCPH puede seguir ampliándose a nuevas regiones, lo que no sería extraño si se considera que el ratón colilargo se distribuye entre Atacama y Magallanes (19), por lo que el riesgo siempre está presente. Un hito que evidencia lo planteado anteriormente es la presentación del primer caso de SCPH en la Región de Coquimbo durante el mes de noviembre del 2018.

Por otro lado, los casos de SCPH en Chile entre el 2015 y el 2017 presentaron un comportamiento estacional que se concentró mayoritariamente en las estaciones de verano y primavera. Tal como fue previsto en un estudio retrospectivo en donde se evaluaron los casos de SCPH nacionales entre los años 1993 y 2000. Esto indica que la enfermedad se mantendría en el tiempo como una endemia estacional que concentra sus casos en la primavera-verano (20). En Canadá, por ejemplo, el comportamiento de la enfermedad también es estacional: aumenta en las estaciones de primavera y otoño (21).

El aumento de casos durante los meses de verano y primavera coincide con un incremento en el número poblacional de roedores portadores (22). A ello se suman otros factores que podrían contribuir a dicho aumento:

la semillación de plantas que son fuentes principales de alimentación del roedor y el estadio mayoritario de ejemplares adultos durante estas estaciones que generan peleas intraespecie. Lo anterior refleja un mayor contacto intraespecie y, por ende, un aumento de la seropositividad al virus Hanta (23).

Por su parte, el estudio de correlación permite inferir que existe evidencia suficiente para aceptar la hipótesis de que, a medida que aumenta la temperatura ambiental, aumenta también el número de casos de SCPH, con un $R=0,81$. En cambio, para la variable humedad relativa, se encontró una relación inversa con el número de casos ($R=-0,68$), por lo que no se acepta la hipótesis planteada para dicha variable. Lo que coincide con un modelo predictivo para variables climatológicas (precipitación, temperatura y humedad) y 667 casos de enfermedad por virus hanta entre los años 2001 al 2012 en Chile, en donde se encontró que los picos de presentación de SCPH eran precedidos por aumentos de la temperatura ambiental, mientras que las precipitaciones y la humedad se correlacionaron con la disminución de casos (24).

Para el material particulado 2,5 se encontró una relación inversa con el número de casos de SCPH. No obstante, desde el punto de vista estadístico, esta correlación no es significativa ($R=-0,53$).

Sin embargo, al analizar las variables en conjunto, mediante el modelo de regresión con un buen ajuste de $R^2=0,76$, que captura gran porcentaje de la variabilidad total asociada al número de casos de SCPH mensuales, se obtuvo una relación significativa que indica que la temperatura ambiental promedio en conjunto con el $PM_{2,5}$ contribuye a entender el comportamiento de los casos de la enfermedad.

Por cada grado adicional de temperatura ambiental, el número de casos de SCPH aumentará en cinco unidades, y por cada unidad adicional de $PM_{2,5}$ el número de casos aumentará 0,42 unidades; por lo cual, estas variables ambientales podrían ser predictoras de la presentación de casos de SCPH.

Es importante mencionar que la pesquisa de datos del $PM_{2,5}$ tuvo que ajustarse a la estación de monitoreo más cercana. De allí se obtuvieron datos de los rangos de tiempo requeridos; la zona austral del país presenta baja cantidad de puntos de monitoreo ambiental, lo que dificulta la precisión del análisis para esta variable.

Tanto en el análisis bivariado como en la regresión lineal múltiple no se encontró relación o influencia de la edad promedio de los casos con el número de casos de SCPH.

En definitiva, la temperatura ambiental posee una correlación fuerte con los eventos de la enfermedad por virus hanta, lo que ha sido planteado en publicaciones científicas anteriores (24,25). Con esta investigación se

corroborar que el patrón se ha mantenido en el tiempo; sin embargo, las consecuencias de esta relación constituyen un tema aún por investigar.

Finalmente, se aclara que mediante los análisis realizados se puede inferir la presencia de relaciones entre las variables ambientales y el número de casos de la enfermedad estudiada; no así, determinar causalidad. No se debe olvidar que existe una infinidad de terceras variables que pueden estar participando en la presentación de casos de SCPH. Si bien por sí solas las variables no presentan relación, sí la hay en forma conjunta ♣

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

- Gonzales G, Zevallos A, Gonzales C, Nuñez D, Gastañaga C, Cabezas C, et al. Contaminación ambiental, variabilidad climática y cambio climático: una revisión del impacto en la salud de la población peruana. *Rev. peru. med. exp. salud publica.* 2014; 31(3):547-556. Available from: <https://bit.ly/3mC3ZS2>.
- Marcos E. El Concepto Una salud como integrador de la interfase humano-animal-ambiental, Frente a las Enfermedades Emergentes, Reemergentes y Transfronterizas. *Epidemiol. y Salud.* 2013; 1(3):16-20. Available from: <https://bit.ly/3kwGGld>.
- Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus 2013 [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud Chile; 2013 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://bit.ly/33POWg2>.
- Vallejos J, Troncoso M. Impacto medioambiental en la incidencia del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en Chile. *Rev. Med. Chile.* 2014;142(4):538-39. DOI:10.4067/S0034-98872014000400021.
- Secretaría Regional Ministerial. Boletín Epidemiológico Región del Bio Bio. Concepción Chile: SEREMI Salud Bio Bio; 2017 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://bit.ly/3iO69MS>.
- Organización Panamericana de la Salud. Hantavirus. Hoja Informativa [Internet]. Washington D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2017 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://bit.ly/35PNtIX>.
- Drebot M, Jones S, Grolla A, Safronetz D, Strong J, Kobinger G, Lindsay R. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada: An overview of clinical features, diagnostics, epidemiology and prevention. *CCDR.* 2015;41(6):124-31. DOI:10.14745/ccdr.v41i06a02.
- Prist P, Uriarte M, Tambosi L, Prado A, Pardini R, D'Andrea P, et al. Landscape, Environmental and Social Predictors of Hantavirus Risk in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0163459. DOI:10.1371/journal.pone.0163459.
- Prist PR, Uriarte M, Fernandes K, Metzger JP. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. *PLOS NTD.* 2017;11(7):e0005705. DOI:10.1371/journal.pntd.0005705.
- Salini G. Estudio Acerca del Material Particulado Emitido en Ciudades de Tamaño Medio al Sur de Santiago de Chile. *INGE CUC.* 2014;10(1):97-108. Available from: <https://bit.ly/3myK3QS>.
- Rodríguez R. Contaminación por material particulado, estrés oxidativo e inflamación. *Perspectivas en Asuntos Ambientales* 2015; 4(1):1-107. Available from: <https://bit.ly/2RJhd24>.
- Sánchez A. Evolución del concepto cambio climático y su impacto en la salud pública del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016; 33(1):128-38. 10.17843/rpmesp.2016.331.2014.
- Malagón J, Garrote C, Castilla P. Cambio climático y salud humana: una revisión desde la perspectiva colombiana. *Salud Uninorte.* 2017;33(2):224-241. Available from: <https://bit.ly/2FJ5Fte>.
- República de Chile. Ley 19628. Sobre protección de la vida privada [Internet]. Santiago: República de Chile; 2020. Available from: <http://bcn.cl/2f7cg>.
- Sharp TR, McMillan BR, St. Clair SB. A comparison of the effects of fire on rodent abundance and diversity in the Great Basin and Mojave Deserts. *PLOS ONE.* 2017; 12(11):e0187740.
- Rovid Spickler A. Hantavirus Disease. *CFSPH.* 2018 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://bit.ly/2RHLqhZ>.
- República de Chile. Decreto Supremo 109. Aprueba el reglamento para la calificación y evaluación de los accidentes del trabajo y enfermedades profesionales, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 16.744 del 1 de febrero de 1968, que estableció el seguro social contra los riesgos por estos accidentes y enfermedades. Santiago: República de Chile; 1968 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <http://bcn.cl/2f9sx>.
- Ferrés M, Sandoval C, Delgado I, Sotomayor V, Olea A, Vial P. Hantavirus: Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes pediátricos en Chile. *Rev Chil Infect.* 2010; 27(1):52-9. DOI:10.4067/S0716-10182010000100009.
- Navarrete M, Hott M, Caroca J, Leyton L, Venegas N, Ismail K, et al. Correlación entre criterios clínicos y de laboratorio de casos notificados por sospecha de hantavirus y el resultado de la técnica de referencia. *Rev Chil Infectol.* 2016; 33(3):275-81. DOI:10.4067/S0716-10182016000300004.
- Sotomayor V, Aguilera X. Epidemiología de la infección humana por hantavirus en Chile. *Rev. chil. infectol.* 2000;17(3):220-32. DOI:10.4067/S0716-1018200000300006.
- Ubilla C, Yohannessen K. Contaminación atmosférica efectos en la salud respiratoria en el niño. *Rev Med Clin Las Condes.* 2017; 28(1):111-18. DOI:10.1016/j.rmcl.2016.12.003.
- Vadell M. Dinámica poblacional y seroprevalencia de hantavirus en pequeños roedores de tres áreas naturales protegidas del centro-este de Argentina. [Tesis doctoral]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires; 2015.
- Murúa R, Padula P. Ecología y evolución de hantavirus en el Cono Sur de América. *Arch. med. Vet.* 2004; 36(1):1-20. DOI:10.4067/S0301-732X2004000100001.
- Nsoesie EO, Mekaru SR, Ramakrishnan N, Marathe MV, Brownstein JS. Modeling to Predict Cases of Hantavirus Pulmonary Syndrome in Chile. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2014 [cited 2020 Aug 1];8(4):e2779. Available from: <https://bit.ly/3cnrIS4>.
- Huaiyu T, Pengbo Y, Bernard C, Lei X, Hua T, Jing Y, et al. Los ciclos interanuales de los brotes del virus Hantaan en la interfaz humano-animal en el centro de China están controlados por la temperatura y la lluvia. *PNAS.* 2017;114(30):8041-6.