

HANTAVIRUS DEL NUEVO MUNDO

ECOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA DE UN VIRUS EMERGENTE EN LATINOAMERICA

HENRY PUERTA¹, CESAR CANTILLO¹, JAMES MILLS², BRIAN HJELLE³,
JORGE SALAZAR-BRAVO⁴, SALIM MATTAR¹

¹Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería-Colombia;

²Center for Diseases Control, Viral and Rickettsial Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta,

³Departments of Pathology, Biology, and Molecular Genetics & Microbiology, Health Sciences,
University of New Mexico; ⁴Center for Epidemiology and Zoonoses, Department Biological
Sciences, Texas Technology University, USA

Resumen Los hantavirus son un grupo de patógenos emergentes (familia *Bunyaviridae*; género *Hantavirus*) identificados como agentes etiológicos de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) en Europa y Asia y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en las Américas. La FHSR está relacionada con roedores de las subfamilias *Murinae* y *Arvicolinae* y el SCPH con roedores de las subfamilias *Sigmodontinae* y *Arvicolinae*. Desde la identificación del SCPH en los EE.UU. en 1993, muchos casos de SCPH y un número cada vez mayor de hantavirus y sus roedores reservorios han sido identificados en Centro y Sud América. Estudios epidemiológicos han demostrado diferencias notables en las seroprevalencias de anticuerpos en humanos y roedores reservorios que oscilan entre el 1% y más del 40%. Hasta ahora han sido notificados en toda América más de 1500 casos de SCPH y aproximadamente más de 15 variantes de hantavirus genética y serológicamente distintos asociados a roedores sigmodontinos. Las formas clínicas leves-autolimitadas, moderadas y graves de la enfermedad, los antecedentes de transmisión persona a persona y una incidencia mayor de manifestaciones clínicas extrapulmonares que se diferencian de la enfermedad clásica descrita por primera vez en EE.UU., son aspectos importantes sobre la epidemiología de los hantavirus y el SCPH en Latinoamérica; sin embargo, la historia completa de los hantavirus está aún por escribirse, debido a la naturaleza dinámica de estos virus y sus patologías, y a la complejidad de los factores que intervienen en su aparición, establecimiento y diseminación en poblaciones humanas y animales. Latinoamérica continúa representando la porción del continente con una oportunidad única y desafiante para el estudio de la relación de los hantavirus con sus huéspedes reservorios naturales y las interacciones virus-roedor-humano. Probablemente más hantavirus podrían ser descritos en el futuro, y serían necesarios más datos para entender su diversidad y evolución.

Palabras clave: hantavirus, ecología, epidemiología, virus emergente, Latinoamérica

Abstract *The New-World Hantaviruses. Ecology and epidemiology of an emerging virus in Latin America.*

The hantaviruses are a group of emerging rodent-borne pathogens (family *Bunyaviridae*; Genus *Hantavirus*) that are etiologic agents for hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Europe and Asia and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) in the Americas. HFRS is associated with rodents of the family Muridae, subfamilies Murinae and Arvicolinae; HPS is associated with rodents of the subfamily Sigmodontinae. Since the identification of HCPS in USA in 1993, a large number of cases of HPS and an increasing number of hantaviruses and rodent reservoir hosts have been identified in Central and South America. Epidemiologic studies have demonstrated important differences in frequency of infection with hantaviruses in both human and rodent host populations. Antibody prevalences in rodent and human populations may vary from less than 1% to more than 40%. Currently, more than 1500 cases of HCPS have been reported and more than 15 genetically distinct variants of hantaviruses, all associated with sigmodontine rodents, have been identified throughout the Americas. Several characteristics distinguish Latin American HCPS cases from the classical HCPS described for the first time in the USA. These include a variation in severity of disease from moderate and self-limiting to severe, the demonstration of person-to-person transmission, and a somewhat higher incidence of extrapulmonary clinical manifestations in the South American form of HCPS. Nevertheless, our understanding of hantaviruses in

the Americas is still far from complete. The factors involved in the dynamics of these viruses in nature, their establishment and transmission within host populations and from hosts to humans, and the variable pathology of these viruses in humans are complex. It is likely that more hantaviruses will be described in the future, and much more data will be required in order to describe the diversity and evolution of this group of pathogens. Latin America, as the center of diversity for Sigmodontine rodents and their hantaviruses is presented with the unique opportunity as well as the challenge of being center stage for continued studies of the dynamics of hantaviruses in natural host populations and the links of host and virus to human populations.

Key words: hantaviruses, ecology, epidemiology, emergent virus, Latin America

La Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) son enfermedades emergentes transmitidas por roedores que son causadas por los miembros del género *Hantavirus*, familia *Bunyaviridae*¹. Los hantavirus son principalmente transmitidos a humanos a través de la inhalación de aerosoles contaminados provenientes de las excretas de roedores^{2,3}; sin embargo, la transmisión persona a persona también ha sido descrita⁴. El genoma de los hantavirus consiste de tres segmentos de ARN monocatenario de polaridad negativa: largo (L), medio (M) y S (pequeño). Estos segmentos codifican una ARN polimerasa viral, un precursor de glicoproteínas que es procesado en dos glicoproteínas de envoltura (G1 y G2), y una proteína de la nucleocápside (N), respectivamente⁵. Cada hantavirus está predominantemente asociado a un huésped roedor específico en una región geográfica determinada; sin embargo, la infección de huéspedes roedores relacionados mediante el fenómeno del *spillover* puede ocurrir⁶. La estrecha asociación entre cada uno de los hantavirus y una especie de roedor particular y el análisis filogenético de los hantavirus sugiere que éstos coevolucionaron con sus huéspedes^{7,8}. Las restricciones geográficas y ecológicas de los roedores divide estos virus dentro de dos grupos filogenéticamente distintos, uno en Eurasia (viejo mundo) asociado con FHSR y el otro en las Américas (nuevo mundo) asociado con SCPH. En Norte y Sur América, estos hantavirus asociados a SCPH incluyen algunos genotipos distintos, donde han sido clasificados en grupos denominados "linajes"^{9,10,11}. El primer hantavirus asociado con brotes epidémicos respiratorios agudos fue el virus Sin Nombre (SNV) que apareció en el sudoeste de EE.UU. en 1993. Desde entonces, más de 15 variantes de hantavirus se han notificado en todo el Hemisferio Occidental. A principios de 1985, se demostró circulación de infección por hantavirus en Sud América, y un análisis serológico realizado en 1999 en Chile identificó títulos de IgG contra hantavirus en un paciente que estuvo hospitalizado en 1975¹⁻⁴. El primer hantavirus asociado a síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) de la región, fue descubierto en 1993 en el Brasil, y la primera caracterización genética de un hantavirus en Sud América fue realizada en Bolivia en 1995 con la descripción del virus Río Mamoré; más adelante, un brote de SCPH en el suroeste argenti-

no permitió la caracterización genética del virus de los Andes⁵⁻⁷. Desde entonces, cientos de infecciones humanas y un número cada vez más elevado de hantavirus y sus huéspedes reservorios han sido notificados en Argentina, Brasil, Chile, Bolivia, Paraguay, Panamá y Uruguay, con mortalidades que oscilan entre 30 y 70%⁸⁻¹⁰. Actualmente, más de 1 500 casos de SCPH han sido notificados en el continente¹¹. Sin embargo, países como México, Costa Rica, Colombia, Venezuela y Perú, donde serovigilancias realizadas en poblaciones humanas y de roedores han demostrado la circulación de hantavirus, y sus huéspedes reservorios han sido caracterizados, aún no se suman al constante reporte de casos de SCPH en América^{12-16,18}. En el estudio de enfermedades emergentes, las hantaviriosis son paradigmáticas por dos razones: por una parte, se han beneficiado de los avances de técnicas moleculares aplicadas a los diagnósticos, y al mismo tiempo han servido para fortalecer los programas institucionales de monitoreo de virosis. Adicionalmente, es muy posible que hayan servido como "despertador" a una rama de la ciencia que desde la mitad de los años 60 estaba adormecida: la virología zoonótica. Por ello, esta revisión tiene el objetivo de acercar al lector a la problemática actual de salud pública ocasionada por el SCPH en diferentes países de Latinoamérica, abordando los más importantes eventos ecológicos y epidemiológicos relacionados con la aparición, establecimiento y diseminación de esta enfermedad.

Hantavirus en América Central y el Caribe

Se han informado diferencias en la epidemiología de hantavirus en diferentes países de Centro y Sud América¹¹.

México. No han sido informados casos de SCPH hasta la fecha en este país. Sin embargo, se identificó una seroprevalencia del 0.6% de anticuerpos IgG contra el antígeno del virus Caño Delgadito en una población del estado de Yucatán mediante la prueba ELISA descrita por Fulhorst et al., 1997¹⁴, con títulos de 1/320 a >1/20 000 en un rango de edad de 2.4 a 80 años¹⁶ (Tabla 1). Este estudio no halló roedores seropositivos; no obstante, en el parque nacional del Ajuasco (México central) fueron detectados mediante la técnica de ELISA descrita por

Feldmann et al., 1993¹⁷ anticuerpos contra una proteína recombinante de la nucleocápside del SNV en los roedores *Peromyscus maniculatus* y *Reithrodontomys sumichrasti* con títulos de 1/400. *Peromyscus maniculatus*, una especie muy común en México, es el reservorio del SNV, agente etiológico de la mayoría de los casos de SCPH en Norteamérica. Aunque la identidad del virus detectado en *P. maniculatus* no pudo ser determinada, estos hallazgos sugieren que el SNV podría aparecer en toda la población de *P. maniculatus* de la región¹⁸. Por otra parte, Hjelle et al.¹⁹ aislaron ARN hantaviral de un *Reithrodontomys megalotis* en el estado de Zacatecas, y Mantooh et al.²⁰ informaron anticuerpos contra el virus Caño Delgadito en *Peromyscus melanosis* y *Peromyscus hylocetes* capturados en San Bartolo Morelos, Estado de México; ninguno de estos roedores ha sido asociado con hantavirus responsables de enfermedad en humanos.

Costa Rica. En Costa Rica, al igual que en México, se han encontrado roedores con anticuerpos reaccionantes contra hantavirus pero no se han informado casos de SCPH. En 1994, un hantavirus denominado HMV-1 (actualmente El Moro Canyon) fue caracterizado a partir de muestras colectadas de *Reithrodontomys megalotis*¹² (Tabla 1). Hasta el momento este genotipo no ha sido relacionado con enfermedad en los humanos. Estudios filogenéticos realizados por Hjelle et al. identificaron un virus altamente divergente *like*-HMV-1, tentativamente denominado HVM-2 (actualmente Río Segundo) en un *R. mexicanus* de Costa Rica. El análisis genético de 7 segmentos S de hantavirus asociados a *Reithrodontomys* demostró que la enzootia del HMV-1 se extiende desde México central hasta el suroccidente de EE.UU. Por análisis de secuencia se identificó un virus presumiblemente asociado al hantavirus del *P. maniculatus* (RM-Mex-1) cuya secuencia fue un 13% diferente al SNV. Esto demuestra que *R. mexicanus* podría ser un huésped reservorio de al menos dos hantavirus diferentes, huésped primario para El Moro Canyon y huésped secundario para el SNV¹⁹.

Panamá. Antes del año 2000 no se había notificado infección por hantavirus en humanos para América Central. En marzo de 2000, doce pacientes con sospecha de SCPH fueron identificados en la provincia de Los Santos; tres de ellos fallecieron^{10, 21}. El análisis serológico presentó anticuerpos contra hantavirus. Las secuencias obtenidas por RT-PCR y *nested* PCR de los fragmentos S y M y analizadas filogenéticamente con respecto a regiones homólogas de hantavirus en Norte y Sud América demostraron la presencia de un nuevo hantavirus. La comparación de las secuencias de aminoácidos de los segmentos analizados en los pacientes mostró una identidad del 99%. Esto indicó que un solo virus fue el responsable de los brotes²².

En el análisis de los roedores capturados, las especies *Zygodontomys brevicauda* y *Oligoryzomys fulvescens* presentaron anticuerpos IgG contra el SNV. Los tejidos de los animales fueron analizados por RT-PCR y *nested* PCR, empleando los mismos iniciadores para hantavirus en humanos. La secuencia obtenida de un paciente y un *O. fulvescens* presentó una similitud del 98.5%. El alto grado de identidad implicó a *O. fulvescens* como el reservorio del virus Choclo, responsable del brote de Los Santos en Panamá (Tabla 1). Al comparar las regiones obtenidas de los *Z. brevicauda* con las obtenidas de *O. fulvescens* se encontraron diferencias que sugirieron que el hantavirus del *Z. brevicauda* no causó el brote. Este hantavirus, al igual que el virus Choclo, mostró diferencias significativas cuando se comparó con otros virus causantes de SCPH y se denominó virus Calabazo²². El espectro clínico de la enfermedad pulmonar entre los pacientes con SCPH varió ampliamente desde una enfermedad grave que requirió intubación y soporte cardiovascular, a un curso clínico benigno con leve compromiso pulmonar¹⁰. Por otra parte, las tasas de mortalidad que se presentaron durante este brote fueron bajas (25%) en comparación con las presentadas en Chile (54%), suroeste de Argentina (44%) y EE.UU. (42%)^{9, 23, 24}. Posteriormente se desarrollaron estudios para identificar especies y poblaciones de pequeños mamíferos silvestres que podrían ser de importancia en la epidemiología del SCPH en Panamá, así como el mantenimiento del ciclo enzoótico de hantavirus en este país. Un informe preliminar incluyendo 556 muestras representando 24 especies de pequeños mamíferos (22 roedores y 2 marsupiales) colectadas en 20 localidades alrededor de la península de Azuero y adyacentes, demostró una tasa de infección total de 2.7%²⁵ (Tabla 1). Este estudio encontró un fuerte componente geográfico y ecológico en los patrones de infección de roedores silvestres; por ejemplo, especies de roedores implicadas previamente en la circulación de hantavirus (*Z. brevicauda* y *O. fulvescens*) estuvieron geográficamente restringidas a la zona de la península de Azuero. Adicionalmente, se encontraron las especies *Peromyscus maniculatus*, *Reithrodontomys mexicanus*, *R. creper* y *R. sumichrasti* en la región norte del país (cerca de la frontera con Costa Rica) con individuos reactivos contra anticuerpos de SNV; pero estudios por RT-PCR demostraron que los mismos estaban infectados con hantavirus Río Segundo, el mismo que había sido descrito varios años antes en Costa Rica¹⁹. Estudios realizados en el año 2001 documentaron la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus e identificaron factores de riesgos ocupacionales y de actividad humana de acuerdo con la edad. Un total de 1346 personas entre adultos y niños en cuatro comunidades, tres de la península del Azuero (San José, Pocri e Isla de Cañas) y una de Panamá central (Jaguito) se

Tabla 1.- Distribución de hantavirus de Centro y Sud América, huésped roedor, enfermedad asociada, seroprevalencias (roedor-humanos), N° de casos (defunciones)^a, porcentaje de mortalidad^b y referencias

| País | Hantavirus | Roedor | Enfermedad | Seroprevalencia (%) | | N° casos SCPH (defunciones) ^a | Porcentaje de mortalidad ^b | Referencias |
|---|--|---|--|---------------------|--------|--|---------------------------------------|-------------|
| | | | | Roedor | Humano | | | |
| Hantavirus en América Central y el Caribe | | | | | | | | |
| México | Like-SNV Río Segundo | <i>R. megalotis</i> | Desconocida | 6.1 | 0.6 | ND ^b | 0 | 12,16,18,20 |
| Costa Rica | EL Moro Canyon Río Segundo | <i>R. mexicanus</i> <i>R. megalotis</i> | Desconocida | | ND | ND ^b | 0 | 12,19 |
| Panamá | Choclo Calabazo | <i>O. fulvescens</i> <i>Z. brevicauda</i> | SCPH Desconocida | 2.7 ^b | 33.2 | 35 (3) | 8.6 | 10,22,25,26 |
| Hantavirus de Sud América | | | | | | | | |
| Colombia | Desconocido | Desconocido | Desconocido | 2.1 | 13.5 | ND ^b | 0 | 13 |
| Venezuela | Caño Delgadito Maporal | <i>S. alstoni</i> Desconocido | SCPH Desconocida | 5.1 | 1.7 | 1 (0) | 0 | 14,28,29 |
| Perú | Like-Río Mamoré | <i>O. microtis</i> | Desconocida | 21.4 | ND | ND ^b | 0 | 15 |
| Bolivia | Río Mamoré Laguna Negra Bermejo | <i>O. microtis</i> <i>C. laucha</i> <i>O. chacoensis</i> | Desconocida SCPH SCPH | 1.6 | 7.1 | 36 (17) | 47.2 | 4,5,30-35 |
| Brasil | Juquitiba Araraquara Castelo dos Sonhos Anajatuba Río Mearim Araucária hantavirus | <i>O. nigripes</i> <i>B. lasiurus</i> Desconocido <i>O. fornesi</i> <i>H. sciureus</i> <i>Oligoryzomys spp</i> | SCPH SCPH SCPH SCPH SCPH SCPH | 1.8 | 14.3 | 582 (237) ^c | 22.1 | 36-43,46-59 |
| Paraguay | Laguna Negra | <i>C. laucha</i> | SCPH | 9.7 | 42.7 | 99 (13) | 13.1 | 60-65 |
| Uruguay | Andes | <i>O. flavescens</i> | SCPH | 2.6 | | 48 (13) | 27.1 | 4,65-71 |
| Argentina norte | Bermejo Oran Like-Laguna Negra | <i>O. chacoensis</i> <i>O. longicaudatus</i> <i>C. callosus</i> | SCPH SCPH SCPH | 10.2 | 6.3 | | | |
| Argentina central | Lechiguanas Maciel Hu39694 Pergamino | <i>O. flavescens</i> <i>N. benefactus</i> (<i>B. obscurus</i>) Desconocido <i>A. azarae</i> | SCPH Desconocida SCPH Desconocida | 13.5 | | 592 (11) | 1.8 | 4,72-90 |
| Argentina sur | Andes | <i>O. longicaudatus</i> | SCPH | 5.4 | | | | |
| Chile | Andes | <i>O. longicaudatus</i> | SCPH | 3.25 | 1.9 | 461 (169) ^d | 31 | 3,9,90-101 |

SNV: Virus Sin Nombre

SCPH: Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus.

ND: No Determinada.

^aDatos Organización Panamericana de la Salud⁵⁴.^bDatos no publicados.^cDatos Ministerio de Salud-Brasil⁴⁹.^dDatos Ministerio de Salud-Chile. Boletín Epidemiológico de Hantavirus, 2006⁹¹.

incluyeron como población de estudio. Los porcentajes de seroprevalencia en las comunidades de la península de Azuero se hallaron entre el 16.4 y el 33.2%, mientras que la seroprevalencia en la región central fue del 3.1%

(Tabla 1). La seroprevalencia de las cuatro comunidades se incrementó con la edad, de 9.2% en niños de 4-10 años a 22.8% en adultos con edades entre 41-50 años; los niveles más altos (52%) se presentaron en este mis-

mo grupo de edad en la población de la Isla de Cañas. La seropositividad encontrada estuvo relacionada con actividades agropecuarias²⁶.

Hantavirus en Sud América

Colombia. Aunque el SCPH ha sido documentado en países limítrofes como Panamá y Venezuela, hasta la fecha no se han detectado casos de SCPH en el territorio colombiano. No obstante, un estudio que incluyó 88 muestras de sueros provenientes de trabajadores del campo en el departamento de Córdoba (nor-este del país) notificó una prevalencia del 13.5% con base a la detección de anticuerpos IgG anti hantavirus (Tabla 1)¹³. Las seroprevalencias específicas en las localidades de estudio, variaron entre 5 y 50%, con diferencias significativas entre grupos de diferentes edades y sexo ($\chi^2 = 9.8$, $df = 4$, $p = 0.04$). No se hallaron diferencias significativas asociadas a ocupación ($\chi^2 = 0.03$, $df = 3$, $p = 0.998$). Los dos grupos más jóvenes (18–24 y 25–34 años) y el grupo de mayor edad (55–70 años) presentaron las prevalencias más altas (16, 17 y 40% respectivamente); una única muestra seropositiva se presentó en el grupo de 35 a 54 años (3%). Dada la alta prevalencia de anticuerpos para hantavirus encontrada en humanos del norte colombiano, es controversial que no existan antecedentes clínicos de enfermedad compatible con SCPH¹³. Los estudios epidemiológicos preliminares dirigidos a identificar la presencia de anticuerpos contra hantavirus en poblaciones de roedores del norte de Colombia, evidenciaron en forma indirecta la circulación de estos virus en los roedores sigmodontinos *Oligoryzomys spp*, *Oryzomys spp* y *Zygodontomys spp* (seroprevalencia 2.1%) (Mattar et al, datos no publicados), notificados como reservorios putativos de hantavirus en el nuevo mundo (Tabla 1). Dada la alta prevalencia de anticuerpos contra el SNV en trabajadores del campo y en roedores, se podría especular que al menos un hantavirus es endémico en poblaciones de pequeños mamíferos del norte colombiano, el cual es frecuentemente transmitido a residentes rurales.

Venezuela. El aislamiento de hantavirus a partir de roedores y la detección en 1999 de un caso de infección humana por hantavirus incrementó el interés en estos virus. Los resultados del ELISA, confirmados por inmunofluorescencia y *western blot*, indicaron que 23 de 1380 muestras de sueros humanos en seis Estados de este país (1.7%), tuvieron anticuerpos IgG contra hantavirus, sin diferencias significativas con respecto al sexo, edad o residencia rural (Tabla 1). El Estado de Carabobo presentó la prevalencia más alta del estudio (10.3%)²⁷. También se ha detectado anticuerpos contra hantavirus en roedores provenientes de los llanos venezolanos: *Oryzomys (Oecomys) bicolor* (7.7%), *Rattus*

rattus (3.4%), *Sigmodon alstoni* (6.0%) y *Zygodontomys brevicauda* (2.2%). Un nuevo genotipo de hantavirus denominado virus Caño Delgadito fue aislado de un *Sigmodon alstoni* y no ha sido asociado a enfermedad humana¹⁴. Por análisis de secuencia de un hantavirus aislado de dos *Oligoryzomys fulvescens*, se identificó otro hantavirus (nombre propuesto "Maporal") filogenéticamente más relacionado a los hantavirus que causan SCPH en Sud América²⁸. Aún no hay evidencia que el virus Maporal sea patógeno en humanos. Sin embargo, un estudio reciente indicó que el virus Maporal en el hamster dorado de Siria (*Mesocricetus auratus*), puede ocasionar una enfermedad clínica y patológicamente similar al SCPH, lo cual sugiere que el sistema virus Maporal-hamster es un modelo útil para estudios de patogénesis de SCPH y para la evolución de agentes terapéuticos potenciales²⁹. Aun así, la infección por hantavirus parece ser poco común pero ampliamente distribuida en Venezuela.

Perú. Hasta la fecha no se cuenta con datos notificados de pacientes confirmados con SCPH. En abril de 1996, se capturaron 60 roedores (56 *Oligoryzomys microtis* y 4 *Rattus rattus*) en un distrito de la ciudad de Iquitos. Doce *O. microtis* (21.4%) resultaron positivos mediante la técnica de inmunofluorescencia (IFTA) contra el antígeno del virus Sin Nombre (Tabla 1). Todos los sueros de *R. rattus* resultaron negativos¹⁵. Muestras de tejido pulmonar de 10 de los *O. microtis* seropositivos fueron cultivadas en células Vero. El virus aislado exhibió un alto grado de homología genética con el virus Río Mamoré, originalmente descrito en la misma especie de roedores en Bolivia^{5, 30}. La comparación de las secuencias de los segmentos S y M, reveló un 87 y 85% de identidad, respectivamente. El virus aislado pareció ser una variante del Río Mamoré y representó la primera evidencia de hantavirus en el Perú.

Bolivia. Los estudios serológicos realizados entre 1985 y 1987 determinaron una seroprevalencia del 7.1% de infección por los virus Hantaan y Seoul en Bolivia (Tabla 1). Sin embargo, desde 1981 ya se contaba en este país con informes de anticuerpos contra el virus Hantaan en humanos⁴. De acuerdo al boletín semanal del sistema nacional de información en salud de este país, entre los años 2001 y 2004 se confirmaron 32 casos de SCPH. En el 2005 fueron reportados 61 casos sospechosos, 16 de ellos confirmados, en las localidades de Cocha-bamba, Tarija y Santa Cruz. Una variación porcentual de las enfermedades de notificación en Bolivia durante los años 2004 y 2005, ha evidenciado un aumento de los porcentajes referentes a los casos de hantavirus donde el número de casos sospechosos ha aumentado en un 500%^{31, 32}. Los estudios en roedores de Bolivia demostraron e identificaron por primera vez un hantavirus propio de Sud América. Este recibió el nombre de virus Río Mamoré y se identificó al *Oligoryzomys microtis* como huésped

reservorio^{5,30} (Tabla 1). Espinosa et al.³³ caracterizaron un virus asociado con un caso fatal de SCPH en un paciente chileno, quien habría adquirido la enfermedad durante un viaje a Bolivia. El análisis reveló una variante del virus Laguna Negra de Paraguay, sugiriendo que este virus puede causar brotes de SCPH en diversos países de la región (Brasil, Bolivia, Paraguay, Uruguay y Argentina) donde es común la presencia de *Calomys laucha*, reservorio principal de este virus. Sin embargo, es posible que el virus analizado correspondiera al virus Río Mamoré y no al Laguna Negra, ya que son virus muy parecidos y la secuencia analizada fue muy corta. El análisis de dos casos de SCPH en el año 2000 demostró la presencia del virus Andes (linaje Norte) y el virus Bermejo. Este fue el primer reporte del virus Bermejo asociado con SCPH³⁴.

En el año 2002 se confirmaron dos casos de SCPH en las poblaciones de Minereros y Concepción, departamento de Santa Cruz. Una evaluación ecológica de reservorios, identificó un *Oligoryzomys microtis* y tres *Calomys callosus* positivos para hantavirus en Minereros y Concepción, respectivamente. Estudios por RT-PCR y secuenciación de ARN identificaron dos hantavirus diferentes, similares a virus Río Mamoré y Laguna Negra. La secuencia del virus presente en el *C. callosus* fue en un 99% idéntica a la secuencia obtenida del paciente con SCPH en esta área. Hasta la fecha, este es el primer registro de *C. callosus* como reservorio de virus Laguna Negra, lo que sugiere que este virus infectó a un ancestro común de ambas especies de roedores. Por otra parte, la identificación de *Oligoryzomys microtis* como el principal huésped del único hantavirus detectado en la región de Minereros fue consistente con el reconocimiento de este roedor como el huésped primario del virus Río Mamoré. Hasta el momento no ha sido asociado con enfermedad en humanos³⁵.

Brasil. Entre los años 1980 y 1990, estudios en humanos y roedores urbanos demostraron la circulación de un hantavirus relacionado con el virus Seoul^{2,36,37}. En 1993 se detectaron casos de una enfermedad respiratoria aguda en un grupo familiar en Juitituba, Sao Paulo, Suroeste de Brasil. Tres hermanos fueron infectados, dos de ellos murieron^{38,39}. En muestras obtenidas a partir de la necropsia de una de las víctimas se detectó un virus posiblemente diferente, virus Juitituba^{39,40}. De 49 personas que convivían con las víctimas, tres (6.1%) mostraron anticuerpos contra hantavirus, sin manifestar enfermedad⁴¹. Posteriormente, estudios serológicos en tres ciudades del estado de Sao Paulo, donde el virus Juitituba estuvo asociado con SCPH, establecieron una seroprevalencia que varió entre el 0.4 y 4.5%⁴². Entre 1990 y 1994, la serovigilancia en el estado de Sao Paulo identificó un 1.6% de seropositividad contra el virus Sin Nombre⁴³. Durante 1995 y 1996, fueron confirmados por ELISA tres casos de SCPH. Un paciente provenía de la

provincia centro-occidental de Vilajero de Castelo dos Sonhos, estado de Mato Grosso; los otros dos se notificaron en las provincias de Araraquara y Franca, estado de Sao Paulo⁵. En 1998, fueron detectados nuevos casos de SCPH: dos en Minas Gerais, cuatro en Río Grande do Sul, y cinco en el estado de Sao Paulo. Desde entonces, el número de casos de SCPH diagnosticados anualmente en Brasil ha ido aumentando. Contrario a esto, las tasas de letalidad han ido en descenso (Fig. 1).

En el año 2000, se determinó el primer brote de SCPH en la amazonia brasilera, en las provincias de Quebra y San Jerónimo, área rural de Anajatuba, Estado de Maranhao^{44,45}. Un estudio epidemiológico identificó una prevalencia del 13.3% en una población de 535 habitantes. Dos años después se halló una seroprevalencia del 14.3% para hantavirus en 818 personas de la provincia de Jardinópolis, región de Ribeirao Preto, Sao Paulo⁴⁶ (Tabla 1). Los habitantes de áreas urbanas mostraron una prevalencia del 15.3% comparada con 6.4% en habitantes de áreas rurales. Durante los últimos cinco años, 29 casos de SCPH fueron notificados en esta región, con una mortalidad del 48%⁴⁶. Hasta marzo de 2004, más de 300 casos de SCPH habían sido diagnosticados, teniendo en cuenta características clínicas del síndrome, datos epidemiológicos, y respuesta serológica por ELISA IgM e IgG contra los virus Sin Nombre, Laguna Negra o Andes^{47,48}. Algunos de estos también fueron diagnosticados por inmunohistoquímica con tasas de mortalidad aproximadas al 40%. Paraná, Sao Paulo, Minas Gerais y Santa Catarina notificaron el 75% de los casos⁴⁹. Recientemente, tres casos adultos de SCPH, uno proveniente de Franca, Estado de Sao Paulo y dos de Uberlandia, Estado de Minas Gerais fueron serológicamente confir-

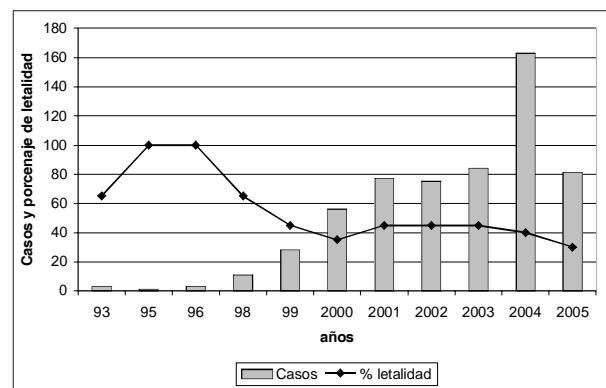


Fig. 1.— Hantavirus. Casos y tasa de letalidad. Brasil, 1993-2005.

Fuente. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da hantavirose em 2005. http://dtr2001.saude.gov.br/svs/destaques/informe_hanta_1_2005.pdf

mados en Brasil, con antecedentes de enfermedad febril y síntomas respiratorios que progresaron a fallas respiratorias. Los hallazgos de laboratorio mostraron hematócrito elevado, trombocitopenia y linfocitos atípicos, así como infiltrado reticulonodular difuso y bilateral⁵⁰. Posteriormente, se describieron parámetros epidemiológicos y de evolución clínica en 8 pacientes con SCPH de la provincia de Minas Gerais. Fueron observados niveles elevados de urea y creatinina, PO₂ <60 mm Hg, infiltrados bilaterales e historia de contacto con roedores, en el 75% de los pacientes⁵¹. Además, se notificaron dos casos de síndrome pulmonar fatal que ocurrieron en mayo de 1998, en la ciudad de Guariba, noroeste de Sao Paulo⁵². Actualmente, más de 500 casos de SCPH han sido notificados por el Ministerio de Salud. El 90% de ellos ocurrieron en el sur y sur este de este país^{53, 54}. Sin embargo, 37 casos nuevos fueron confirmados en el primer trimestre de 2005 en la región noreste⁴⁹. Desde 1998 hasta enero de 2004, Paraná ha sido el Estado con el mayor número de informes de casos de SCPH. Las características clínicas, parámetros de laboratorio y variaciones estacionales de la enfermedad, fueron descritas a partir de 98 casos de SCPH serológicamente confirmados. Muchas de las infecciones (79.5%) ocurrieron entre los meses de julio y diciembre. Fueron identificados como signos y marcadores específicos de SCPH: fiebre, mialgias, anomalías respiratorias, carencia de rinorrea y dolor de garganta; además, se demostró trombocitopenia y hemoconcentración. El análisis filogenético del segmento S de los hantavirus aislados mostró un alto grado de diversidad con los hantavirus del Sur y Norte América, conformando un linaje tentativamente denominado hantavirus de Araucária^{55, 56}. En estudios serológicos realizados por ELISA en poblaciones de pequeños mamíferos se detectaron anticuerpos IgG en muestras de los roedores *Bolomys (Necromys) lasiurus*, *Akodon sp* y *Oligoryzomys nigripes* capturados en los Estados de Sao Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Santa Catarina y Paraná^{57, 58}. Por otra parte, estudios serológicos preliminares de roedores en áreas suburbanas del municipio de Pedreira, Sao Paulo, demostraron la circulación de un virus reactivo con el virus Andes en dos especies de roedores capturadas en ambientes peridomésticos: *O. nigripes* y *O. flavescens*. La identidad del virus detectado aún no ha sido confirmada⁵⁹. Recientemente se conocieron dos nuevos genotipos de hantavirus y sus probables roedores reservorios en la región amazónica del Brasil. De 104 muestras de roedores [40 *Bolomys (Necromys) lasiurus*, 52 *Holochilus sciureus*, 12 *Oligoryzomys fomesi*, y un *Proechimys guyannensis*], 21 (20.2%) fueron reactivos para hantavirus por ELISA SNV y Andes (un *B. lasiurus*, 5 *O. fomesi*, y 15 *H. sciureus*). En análisis de ARN viral amplificado de 2 *O. fomesi* y 4 *H. sciureus* se identificaron los virus Anajatuba a partir de *O. fomesi*, y Rio Mearim a partir de *H. sciureus*. El análisis

filogenético del segmento N mostró que ambos virus se encuentran fuertemente relacionados (94-96% homología de nucleótidos) al virus Río Mamoré, un virus asociado con *Oligoryzomys microtis* en Bolivia y Perú, pero no hallado en el norte de Brasil. Estos dos nuevos genotipos aún no han sido asociados a enfermedad humana⁵³. Anajatuba está probablemente relacionado a enfermedad humana y Rio Mearim posiblemente no lo esté; éste sólo ha sido hallado en áreas lejanas a residencias humanas. Hasta el presente, han sido caracterizados diferentes linajes de hantavirus a partir de casos de SCPH y roedores reservorios en el Brasil: Jucituba, Araraquara, Castelo dos Sonhos, los recientemente identificados Anajatuba y Rio Mearim y los denominados hantavirus de Araucária^{6, 57, 58}. Los virus Araraquara y Jucituba, sólo han sido previamente caracterizados a partir de muestras humanas. Los roedores *Bolomys (Necromys) lasiurus* y quizás *Akodon spp*, han sido identificados como reservorios putativos de Araraquara y *O. nigripes* de Jucituba^{46, 57} (Tabla 1).

Paraguay. En 1995, en el que representa hasta la fecha el mayor brote de SCPH documentado desde el primer brote en EE.UU., 23 de los 24 casos probables de SCPH fueron positivos por ELISA SNV, 17 estuvieron enfermos entre julio de 1995 y enero de 1996 y dos de ellos (11.7%) fallecieron⁶⁰. Por serovigilancia simultánea en roedores se identificó a *Calomys laucha* como el roedor con el mayor porcentaje de captura y de seropositividad. El análisis genético de secuencias parciales del virus reveló la circulación de un nuevo virus denominado Laguna Negra, relacionando con SCPH y asociado a *Calomys laucha*, su roedor reservorio principal (Tabla 1). Simultáneamente, una variante del virus Laguna Negra del Paraguay (15% diferente), identificada a partir de un paciente chileno proveniente de Bolivia, demostró que este virus podía causar SCPH en algunos países de la misma región geográfica como Paraguay, Chile y Bolivia^{33, 61}. Los estudios de serovigilancia posteriores demostraron por inmunofluorescencia anticuerpos contra hantavirus en 27 (4.2%) muestras de algunos roedores sigmodontinos, no asociados previamente con infección por hantavirus (*Akodon montensis*, *A. azarae*, *Bibimys chacoensis*, *Graomys griseoflavus*, *Holochilus chacarius*, *Nectomys squamipes*, *O. nigripes*, *O. chacoensis*, *O. fomesi* y *Oryzomys spp*). Secuencias de hantavirus obtenidas de *A. montensis*, *O. nigripes*, *O. chacoensis* y *H. chacarius* también fueron positivas por SIA, western blot y PRNT. Estos hallazgos establecieron la posibilidad de la circulación de hantavirus diferentes en el Paraguay. Al mismo tiempo, en la región del Canindeyú, donde ningún caso de SCPH ha sido diagnosticado, se halló serología positiva en 5 (17.9%) de 28 indígenas de una comunidad Ache⁶². Ulteriores estudios ecológicos que involucraron poblaciones de roedores de la región central del Chaco, identificaron a *C. laucha* como la especie

predominante y la única en la que se detectó anticuerpos contra el SNV por ELISA, con una seroprevalencia total del 12.1% y diferencias significativas entre machos y hembras ($\chi^2 = 11.56$ $df = 1$, $P = 0.001$)⁶³. Una vigilancia serológica desarrollada entre indígenas, menonitas de ancestro alemán y paraguayos de ancestros españoles del Gran Chaco, identificó una seroprevalencia del 42.7% (45.2% en indígenas y 34.2% en no indígenas), siendo este el porcentaje más alto descrito en poblaciones humanas hasta la fecha⁶⁴ (Tabla 1). Por otra parte, una revisión de 11 casos del registro nacional de casos de SCPH en el Paraguay sugirió que el período de incubación de esta enfermedad en individuos previamente expuestos a poblaciones de roedores es de 9 a 33 días, con una media de 14-17 días⁶⁵.

Uruguay. Entre 1985 y 1987 se detectó una seroprevalencia del 1% por análisis de inmunofluorescencia, que empleó los antígenos de los virus Seoul y Hantaan, hallando así la primera evidencia de infección por hantavirus en sueros de humanos donadores de sangre⁴. Sólo en 1997, el Ministerio de Salud Pública de Uruguay inició la vigilancia y el diagnóstico de SCPH. De abril de 1997 a agosto de 2002 fueron confirmados 38 casos de SCPH por ELISA, con una fatalidad del 21%. Treinta (78.9%) de estos casos ocurrieron en áreas rurales de Montevideo, Canelones y Colonia⁶⁶. Hasta la fecha se han identificado más de 40 casos de SCPH, con aproximadamente 13 defunciones⁵⁴. En el 2003, Delfraro et al.⁶⁷ capturaron 672 roedores en áreas donde se habían presentados casos de SCPH. Únicamente *Oligoryzomys flavescens* mostró anticuerpos contra hantavirus, con una seroprevalencia del 2.6% (Tabla 1). El análisis genético del ARN viral amplificado a partir de cuatro casos de SCPH y cuatro *O. flavescens* indicó un 96.4% de homología con hantavirus previamente caracterizados como Plata Central, de Uruguay y Argentina⁶⁷. Además, demostró que *O. flavescens* puede ser el huésped putativo del virus de la Plata Central, un hantavirus asociado a SCPH en Uruguay⁶⁸. El conocimiento de las comunidades de pequeños mamíferos y sus preferencias de hábitat es limitado en Uruguay. Sin embargo, han sido publicados algunos estudios de distribución sistemática, reproducción y aspectos citogenéticos⁶⁹⁻⁷¹.

Argentina. En Argentina, los casos de SCPH fueron identificados retrospectivamente a principio de los años 80⁷². Desde entonces, han sido reconocidas tres áreas endémicas de SCPH geográfica y ecológicamente distintas⁷³: la zona noroeste subtropical de Orán, entre las Provincias de Salta y Jujuy, cerca de la frontera con Bolivia; la región templada central de las pampas, entre las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos, y la región boscosa y fría de El Bolsón, Provincia de Río Negro en el suroeste Argentino, cerca al rango Andino (Patagonia). Durante la primavera de 1996, un brote importante en El Bolsón, Río Negro, afectó a 18 personas,

cuatro de ellas eran médicos que vivían en la zona⁷⁴. Antes que este brote sucediera, un caso fatal de SCPH ocurrió en esta misma región en 1995 y un nuevo hantavirus denominado virus Andes, distinto al virus Sin Nombre, fue parcialmente caracterizado⁷. Durante este brote, los datos epidemiológicos, moleculares y ecológicos confirmaron la transmisión persona a persona, particularmente cuando un médico que habitaba una región no endémica se infectó al estar en contacto con pacientes de SCPH^{75, 76}. Esta infección no ha sido previamente notificada con otros miembros del género *Hantavirus*⁷⁷. Sin embargo, nueva evidencia epidemiológica y molecular apoya la transmisión persona a persona del linaje AND Sout⁷⁸. Desde 1997 hasta 2001, las notificaciones de casos compatibles con SCPH se mantuvieron en un rango de 51 a 82 casos, que ocurrieron particularmente en las provincias de Salta y Jujuy en el noroeste, Santa Fe y Buenos Aires en la zona central, y las provincias de Río Negro, Chubut y Neuquén en el sur^{74, 77, 79}. Salta continúa siendo la provincia de Argentina con el número más alto de casos de SCPH notificados por año, excepto para 1995, cuando un evento de transmisión intrahumana de SCPH que involucró 16 casos ocurrió en el sur de este país⁸⁰. Actualmente, Argentina posee el mayor número notificado de casos de SCPH en las Américas, el cual hasta finales del año 2004 se había incrementado a más de 500 casos, con tasas de letalidad que variaron de acuerdo a la región; norte:19%; sur (21%) y centro (28.1%)^{54, 81}. Un incremento en el número de casos de SCPH fue hallado entre 1995 y 1999. Sin embargo, los porcentajes de letalidad identificados durante este período disminuyeron notablemente desde que el primer brote de SCPH fue observado en El Bolsón en 1995. Quizás el número de pacientes curados sería la causa principal de la disminución de las tasas globales de letalidad identificadas durante este período (Fig. 2). Hasta 1995, no se habían detectado en Argentina casos de SCPH en niños menores de 12 años. Sin embargo, posteriormente una proporción de casos en niños, mayor que la observada en los EE.UU., ha sido notificada en este país⁸². Los estudios ecológicos y de serovigilancia en roedores del centro de Argentina confirmaron la presencia de anticuerpos para hantavirus en dos especies sigmodontinas: *Akodon azarae* (9.3%) y *Oligoryzomys flavescens* (13.5%) (Tabla 1). El análisis filogenético del genoma de ARN viral hallado en *A. azarae* y *O. flavescens* determinó la circulación de dos hantavirus previamente conocidos: Pergamino y Lechiguana, respectivamente⁸³. En el noroeste de Argentina se ha hallado evidencia serológica de infección por hantavirus en las dos especies más comunes de roedores atrapadas en todos los hábitat rurales analizados: *Calomys callosus* (5.1%) y *Akodon simulator* (2.8%). Otro estudio genético de muestras de casos de SCPH y roedores positivos en esta área, identificó tres hantavirus diferentes: los anteriormente

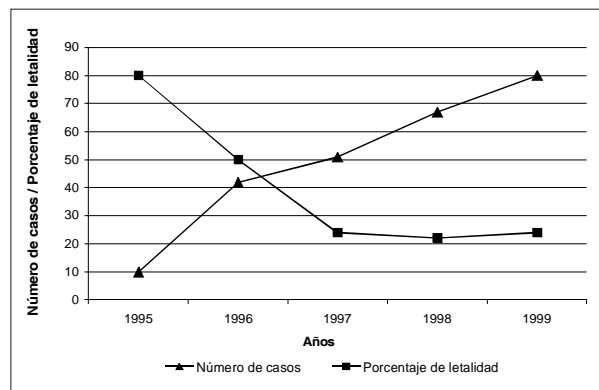


Fig. 2.— Hantavirus. Casos notificados y % de letalidad, Argentina 1995-1999.

Fuente. Ministerio de Salud. Secretaría de Atención Sanitaria. Subsecretaría de Programa de Prevención y promoción. Dirección de Medicina Sanitaria. Dirección de epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional.

<http://www.direpi.vigia.org.ar/boletines/BOLETIN%20NACIONAL%201999.pdf>

conocidos virus Bermejo y Orán, y una variante del virus Laguna Negra paraguayo, recuperado por primera vez en Argentina en casos de SCPH y *C. callosus*^{8, 85}. Una positividad del 31% hallada en roedores capturados en áreas circunvecinas a la ciudad de Buenos Aires evidenció la circulación del virus Seoul y adicionó más evidencia a la presencia de este virus, detectado por primera vez en la Argentina en los años 80. Aun así, ningún caso de fiebre hemorrágica con síndrome renal ha sido diagnosticado en Argentina^{86, 87}. Se han hallado variaciones estacionales en la prevalencia de infección por hantavirus en *O. longicaudatus* del sur de Argentina: 13.7% en la primavera de 1996, 59.3% en el verano de 1996, 2.1% en otoño de 1997, 12.4% en invierno de 1997 y 3.1% en la primavera de 1997⁸⁸. En la Argentina existirían por lo menos siete genotipos de hantavirus vinculados con diferentes roedores reservorios: Bermejo y Orán en la zona norte; Lechiguanas, Hu39694, Maciel y Pergamino en la zona central; y Andes en la zona sur^{7, 8}. Andes, Lechiguanas, Hu39694 y Orán han sido asociados con enfermedad humana, y los reservorios putativos de tres de estos genotipos son *O. longicaudatus* del sur de Argentina para Andes, *O. longicaudatus* del norte Argentino para Orán, y *O. flavescens* en la región central, para Lechiguanas⁹. Recientemente, el reservorio putativo para el virus Bermejo, *O. chacoensis* fue asociado con enfermedad humana³⁴. El reservorio para Hu39694 es desconocido, aunque su similitud genética a los virus Andes, Orán y Bermejo sugiere que podría ser otra especie de *Oligoryzomys* de Argentina central. En la zona central, dos genotipos aún no asociados con SCPH fueron hallados en dos especies sigmodontinas: Maciel, a partir de

Necromys benefactus (previamente *Bolomys obscurus*), y Pergamino, a partir de *Akodon azarae*⁸ (Tabla 1). En el centro y sur de Argentina, donde los genotipos Lechiguanas, Hu39694, y Andes son los más importantes, se han identificado seroprevalencias que oscilan entre 0.1% a 1.5%. Contrario a esto, en el norte de Argentina, donde el virus Orán es el genotipo hantaviral más importante, se han registrado seroprevalencias de más del 20%⁸⁹. El análisis filogenético del segmento M del genoma de los siete genotipos de hantavirus circulantes en la Argentina, mostró una diferencia de nucleótidos del 11.5% al 21.8% entre los genotipos de este grupo y de al menos 23.8% respecto al segmento M del genoma de los virus Bayou, Black Creek Canal, y Sin Nombre^{68, 90}. Lo anterior indica que todos los hantavirus de la Argentina forman un nuevo linaje que diverge del mismo nudo ancestral que los otros grupos de hantavirus del nuevo mundo transmitidos por roedores sigmodontinos: *Peromyscus*, *Oryzomys*, *Sigmodon* y *Reithrodontomys*⁸. Así, en la Argentina actualmente circulan 6 linajes del virus Andes asociados con enfermedad humana (i) AND Sout, caracterizado a partir de casos del Sur de Argentina y Chile, (ii) AND Nort Orán en las provincias de Salta y Jujuy de Argentina y el sur de Bolivia, (iii) AND Nort Bermejo, en el norte argentino y sur de Bolivia, (iv) AND Cent Bs. As, asociado al 80% de los casos de la provincia de Buenos Aires que incluye al genotipo Hu39694, (v) el linaje AND Cent Lec en las zonas ribereñas de la misma provincia, el cual incluye al genotipo Lechiguanas (LEC), (vi) y un nuevo linaje denominado AND Plata, caracterizado a partir de casos de un lado y otro del Río de la Plata (Argentina y Uruguay). La identidad nucleotídica y de aminoácidos de los linajes del virus Andes oscila entre el 76.5% al 86.6% y del 91.9% al 96.6%, respectivamente^{66, 90}. Un estudio reciente informó la existencia de sub-linajes entre los virus AND Nort obtenidos de 18 casos de SCPH, 2 *O. chacoensis* y un *O. flavescens*⁸¹.

Chile. El primer caso de SCPH fue diagnosticado en octubre de 1995 en una comuna de Cochamó, provincia de Llanquihue, región X, en una mujer que sobrevivió a la enfermedad. Hasta el 2005 se notificaron 461 casos de SCPH con 169 defunciones; la mayoría de ellas entre las regiones VII y XI⁹¹. En el análisis de los casos de SCPH según su ocurrencia por mes entre 2003 y 2005 se observa una constante durante los primeros meses del año, período en el cual aumentan los casos (Fig. 3). Hasta el año 2000, la tasa de letalidad era del 49.6%⁹. No obstante, en los últimos años se ha presentado una tendencia a la disminución, actualmente alcanza un 31%. Esto puede atribuirse en parte a la mejoría en la capacidad diagnóstica y al mayor conocimiento de la enfermedad que permite detectar y tratar los casos en forma más oportuna. Un estudio serológico retrospectivo de pacientes con sintomatología similar a la descrita en el SCPH

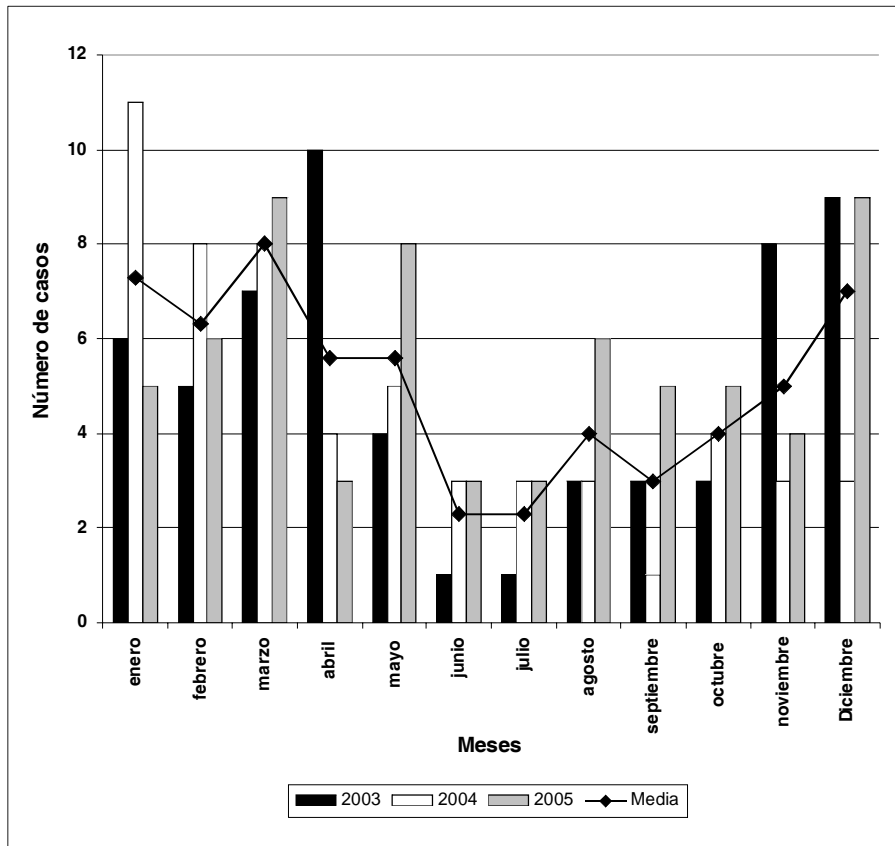


Fig. 3.— Casos confirmados de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus, según mes de ocurrencia. Chile 2003-2005.

Fuente. Ministerio de salud. Boletín Epidemiológico de Hantavirus.
<http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Hantavirus/Hantavirus.htm>

demostró que un joven que estuvo hospitalizado en 1975 resultó positivo para hantavirus; en ese momento se postuló un “virus entérico” como el posible agente causal³. Adicionalmente, otros estudios en 1993 demostraron la presencia de anticuerpos contra hantavirus en sobrevivientes de una “neumonía atípica” con *distress* respiratorio grave en Niebla y Valdivia⁹². En Chile los casos de SCPH pueden ser aislados y esporádicos; sin embargo, se han presentado pequeños brotes, especialmente entre las regiones VIII y XI. Entre julio de 1997 y enero de 1998 tres grupos familiares en la región de Aysén, presentaron SCPH. Los estudios epidemiológicos, ecológicos y moleculares realizados durante este brote, sugirieron la posible transmisión persona a persona en uno de estos brotes⁹. Posteriormente, un estudio serológico realizado al personal del hospital regional de Coyhaique que atendió la mayor parte de enfermos de SCPH durante este brote, identificó que el 3.6% (n=12) de los participantes presentaron anticuerpos IgG contra hantavirus; este dato fue compatible con la seroprevalencia en la comunidad donde vivían los participantes. La exposición

a enfermos con SCPH fue semejante en seropositivos y seronegativos; esto sugirió que no se presentó transmisión persona a persona entre los trabajadores de la salud durante este brote⁹³. Otra serovigilancia realizada en familiares de 20 pacientes con SCPH y trabajadores de la salud que estuvieron en contacto con éstos, identificó una seroprevalencia del 1.9% (n = 2) en los familiares de los pacientes, mientras que en los trabajadores de salud no se demostró la presencia de anticuerpos contra hantavirus. Estos resultados tampoco evidenciaron transmisión nosocomial ni transmisión persona a persona, pues los familiares de los pacientes estuvieron expuestos a los mismos factores de riesgo⁹⁴. En los últimos años se han realizado estudios seroepidemiológicos en diversas zonas. Una serovigilancia que incluyó cuatro comunidades de la región de Aysén: tres rurales y una urbana, detectó una seroprevalencia que varió de 1% en el área urbana a 13.1% en una de las áreas endémicas rurales⁹⁵. Asimismo, cuatro de 10 comunidades de la región IX mostraron seroprevalencias de anticuerpos IgG contra hantavirus que oscilaron entre 2.5 y 7.5% en po-

blaciones adultas de áreas rurales y urbanas⁹⁶. Otros estudios epidemiológicos y de seroprevalencia han sido realizados en esta región, la cual se encuentra dividida en tres áreas geográficas: Andina, Central y Costera. Seis (0.72%) de 830 personas provenientes de 3 comunidades de cada una de estas áreas fueron reactivas para hantavirus. Todas ellas del área Andina⁹⁷. Al presentarse los primeros casos de SCPH se realizaron capturas de roedores en las áreas donde se presentaron los brotes. En Chile sólo el virus Andes ha sido identificado como agente etiológico del SCPH y *O. longicaudatus* como su único reservorio⁹⁸. (Tabla 1.) En los estudios iniciales se halló una seroprevalencia del 1.7% en dos especies de *Abrothrix olivaceus*. Posteriormente, el 10% de los roedores capturados en dos localidades en la región de Aysén resultaron positivos para hantavirus: *O. longicaudatus* con un 13% de positividad y *A. olivaceus* y *A. longipilis* con un 8 y 3%, respectivamente. Los análisis genéticos de los virus aislados correspondieron a la variedad Andes⁹⁹; esto permitió afirmar que, al igual que en Argentina, la especie reservorio en el área estudiada es *O. longicaudatus*, a partir de la cual se han infectado a demás especies, que no tenían calidad de reservorio. Entre mayo de 1998 y septiembre de 2001 se capturaron en esta misma región 675 roedores, 22 de ellos resultaron positivos: *O. longicaudatus* (n=18) y *A. longipilis* (n=4)¹⁰⁰. Durante los años 2001 y 2002 se capturaron 272 roedores peridomésticos pertenecientes a 10 especies. *Oligoryzomys longicaudatus* fue la única especie de roedor positiva, con una seroprevalencia del 10.4%¹⁰¹.

Discusión

Desde el reconocimiento del SCPH en 1993 en los EE.UU., se ha incrementado el interés en la ecología de los huéspedes reservorios, la epidemiología de la enfermedad, la amplitud de la infección hantaviral y la dinámica virus-huésped en especies de roedores y poblaciones humanas de Sud América. Ello ha permitido la identificación de numerosos casos de SCPH y reservorios para hantavirus en países como Argentina, Brasil, Uruguay, Bolivia, Chile y Panamá. Asimismo, se han reconocido patrones interesantes desde el punto de vista evolutivo de los roedores en algunas áreas donde han ocurrido brotes de SCPH, las cuales algunas veces no coinciden con las áreas totales de distribución reconocida para un roedor reservorio específico. Así, a roedores de la especie *Oligoryzomys flavescens* (ampliamente distribuida en Brasil, Paraguay, Argentina, Uruguay, tal vez partes de Bolivia) sólo se les conoce como reservorios de hantavirus en algunas localidades de Argentina y Uruguay, sugiriendo que la distribución geográfica total de la especie no debería ser considerada como "área de peligro", y que otros factores se agruparían en algunas

regiones específicas para producir la enfermedad. Por ejemplo, un aspecto muy importante en la mayoría de los casos y los brotes epidémicos tiene que ver con alguna forma de estacionalidad. En países como Chile, la época de los brotes coincide con la estaciones primavera/verano (noviembre a marzo). Durante los últimos tres años la mayoría de los casos han sido notificados en esta época. Este hecho estaría más relacionado con la humedad que con cambios de temperatura. Otro fenómeno importante ocurre en el sur de este país; la maduración de la quilla, un arbusto que cumplido su ciclo vital (15 a 18 años) deja disponible una gran cantidad de semillas que sirven de alimento para los roedores granívoros como el *Oligoryzomys longicaudatus*. Durante este proceso se puede presentar un aumento de hasta 14 veces en la población normal de roedores. Teniendo en cuenta la teoría epidemiológica de la infección, una densidad poblacional alta incrementaría la tasa de contacto entre animales y por consiguiente, la tasa de infección aumentaría de manera logarítmica. Los hantavirus continúan siendo un amplio grupo de virus, distribuidos de forma prácticamente universal, con un gran potencial para provocar enfermedades graves en el hombre; esto determina en términos generales que representen un problema sanitario. El síndrome cardiopulmonar por hantavirus se constituye en una amenaza para la salud pública que hace imprescindible el establecimiento de programas de vigilancia epidemiológica encaminados a detectar e identificar casos clínicos sospechosos y a estudiar la ecología y caracteres epidemiológicos relacionados con su aparición. Aunque esta revisión involucra sólo los hantavirus de Latinoamérica, otros hantavirus podrían ser notificados en el futuro, y serían necesarios más datos para el entendimiento sobre la diversidad y evolución del grupo. El conocimiento ya alcanzado sobre la complejidad de los virus, los reservorios roedores y las formas clínicas de la enfermedad, significa que los investigadores están encarando el gran reto de clarificar apropiadamente la relación genética y patogénica entre los hantavirus de las Américas. Sin embargo, la historia completa de los hantavirus está aún por escribirse, debido a su naturaleza dinámica, las enfermedades asociadas y a los factores que intervienen en la aparición, establecimiento y diseminación tanto en humanos como en huéspedes reservorios. El riesgo de infección por hantavirus continúa siendo una suma de exposiciones potenciales asociadas con la ubicación, construcción de sitios de trabajo, viviendas y actividades personales en sitios de infestación de roedores. Los comportamientos de alto riesgo que interactúan con factores de diversa índole social, económica y cultural, se constituyen en factores condicionantes que crean un ambiente propicio para la diseminación de estas enfermedades, lo que facilita la circulación de estos agentes patógenos y la transmisión de infecciones y epidemias entre diversos países y regio-

nes. En el futuro, se pretende expandir el conocimiento sobre la distribución geográfica de varios hantavirus para mejorar el diagnóstico de las infecciones hantavirales. Latinoamérica representa una porción del continente con una oportunidad única y desafiante para el estudio de la relación de los hantavirus con sus huéspedes reservorios naturales y las interacciones virus-roedor-humano. La excelente adaptación de estos patógenos emergentes y sus roedores reservorios a las condiciones geográficas de Sud América permite suponer que actualmente existe un problema latente de zoonosis, por lo que las entidades encargadas de salud pública deberán tomar medidas para su prevención y control.

Bibliografía

1. LeDuc J, Smith G, Childs J, et al. Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. *Bull World Health Organ* 1986; 64: 139-44.
2. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PF, Rosa ES, Maiztegui JI. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 810-5.
3. Baro M, Vergara J, Navarrete M. Hantavirus in Chile: review and cases analysis since 1975. *Rev Med Chil* 1999; 127: 1513-23.
4. Weissenbacher MC, Cura E, Segura EL, et al. Serological evidence of human Hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 17-22.
5. Hjelle B, Torrez-Martinez N, Koster F. Hantavirus pulmonary syndrome-related from Bolivia. *Lancet* [letter] 1996; 347: 57.
6. Jonson A, de Souza L, Ferreira I, et al. Genetic investigation of a new hantavirus causing fatal HCPS in Brazil. *J Med Virol* 1999; 59: 527-35.
7. Lopez N, Padula P, Rossi C, Lazaro M, Franze-Fernandez. Genetic investigation of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.
8. Levis S, Murzonov S, Rowe J, et al. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 1998; 177: 529-38.
9. Toro J, Vega J, Khan A, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile. *Emerg Infect Dis* 1997; 4: 687-94.
10. Bayard V, Kitsutani PT, Barria EO, et al. Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome, Los Santos, Panamá, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1635-42.
11. Pini N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 427-31.
12. Hjelle B, Chavez-Giles F, Torrez-Martinez N, et al. Genetic identification of a novel hantavirus of the harvest mouse *Reithrodontomys megalotis*. *J Virol* 1994; 68: 6751-4.
13. Máttar S, Parra M. Serologic evidence of hantavirus infection in humans, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2263-4.
14. Fulhorst C, Monroe M, Salas R, et al. Isolation, characterization and geographic distribution of Caño Delgado virus, a newly discovered South America hantavirus (family Bunyaviridae). *Virus Res* 1997; 51: 159-71.
15. Powers AM, Mercer D, Watts DM, et al. Isolation and genetic characterization of a hantavirus (Bunyaviridae: Hantavirus) from a rodent *Oligoryzomys microtis* (Muridae), collected in northwestern Perú. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 92-8.
16. Valdo I, Pérez C, Lara J, et al. Evidencia serológica de infección por Hantavirus en población humana del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed* 2003; 14: 221-5.
17. Feldmann H, Sanchez A, Morzunov S, et al. Utilization of autopsy RNA for the synthesis of the nucleocapsid antigen of a newly recognized virus associated with hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* 1993; 30: 351-67.
18. Suzán G, Ceballos G, Mills J, Ksiazek T, Yates T. Serologic evidence of hantavirus infection in sigmodontine rodents in Mexico. *J Wild Dis* 2001; 37: 391-3.
19. Hjelle B, Anderson B, Torrez-Martinez N, Song W, Gannon W, Yates T. Prevalence and geographic variation of hantaviruses of New World harvest mice (Reithrodontomys): Identification of a divergent genotype from a Costa Rican *Reithrodontomys mexicanus*. *Virology* 1995; 207: 542-9.
20. Mantooth S, Milazzo M, Bradley R, et al. Geographical distribution of rodent-associated Hantaviruses in Texas, New Mexico and Mexico. *J Vector Ecol* 2001; 26: 7-14.
21. Center for Disease Control and Prevention. Hantavirus Pulmonary Syndrome-Panamá. 1999-2000. *MMWR* 2000; 49: 205-7.
22. Vincent MJ, Quiroz E, Garcia F, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Panamá: Identification of novel hantaviruses and their Likely Reservoirs. *Virology* 2000; 277: 9-14.
23. Lazaro M, Resa A, Barclay C, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Southern Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 289-301.
24. Khan AS, Kahabbaz RF, Armstrong LR, et al. Hantavirus Pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1297-303.
25. Salazar-Bravo J, Armien B, Suzán G, et al. Serosurvey of wild rodents for Hantaviruses in Panamá, 2000-2002. *J Wild Dis* 2004; 40: 103-9.
26. Armien B, Pascale JM, Bayard V, et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panamá. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 682-7.
27. Rivas Y, Moros Z, Moron D, et al. The seroprevalences of anti-hantavirus IgG antibodies among selected Venezuelan populations. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 61-7.
28. Fulhorst C, Cajimat M, Utrera A, Milazzo M, Duno G. Maporal virus, a hantavirus associated with the fulvous pygmy rice rat (*Oligoryzomys fulvescens*) in western Venezuela. *Virus Res* 2004; 104: 139-44.
29. Milazzo M, Eyzaguirre E, Molina C, Fulhorst C. Maporal viral infection in the Syrian golden hamster: a model of hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2002; 186: 1390-5.
30. Bharadwaj M, Botten J, Torrez-Martinez N, Hjelle B. Río Mamoré virus: Genetic characterization of a newly recognized hantavirus of the pygmy rice rat, *Oligoryzomys microtis*, from Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 368-74.
31. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, Sistema Nacional de Información en Salud, Boletín Semanal de Vigilancia. (2004 febrero, Número 1). Disponible en: http://www.sns.gov.bo/reloaa1/boletines_vigil/BOLETIN%201-04.pdf Acceso el 25 julio 2005.
32. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, Sistema Nacional de Información en Salud, Boletín Semanal de Vigilancia. (2005 diciembre 04-10, Semana 49) Disponible

- en: http://www.sns.gov.bo/reloaa1/boletines_vigil/BOLETIN%2049-05.pdf Acceso el 21 enero 2006.
33. Espinoza R, Vial P, Noriega LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean patient with recent travel in Bolivia. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 93-5.
 34. Padula P, Della Valle MG, Alai MG, Cortada P, Villagra M, Gianella A. Andes virus and first case report of Bermejo virus causing fatal pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 437-9.
 35. Carroll DS, Mills JN, Montgomery JM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 42-6.
 36. Hindrichsen S, Medeiros de Andrade A, et al. Hantavirus infection in Brazilian patients from Recife with suspected leptospirosis. *Lancet* 1993; 341: 50.
 37. Iversson L, Travassos da Rosa A, Rosa, Lomar A, Saski M, LeDuc J. Infecção humana por hantavírus nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. *Rev Ass Med Bras* 1994; 40: 85-92.
 38. Vasconcelos P, Travassos da Rosa E, Travassos da Rosa A, Travassos da Rosa J. Evidence of circulating hantaviruses in Brazilian Amazonia through high prevalence of antibodies in residents of Manaus, *Brazil Ciência e Cultura* 1992; 44: 162-3.
 39. Da Silva M, Vasconcelos M, Hidalgo N, et al. Hantavirus pulmonary síndrome. Report of the first three cases in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 231-234.
 40. Vasconcelos M, Lima V, Iversson L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the rural area of Jucitaba, Sao Paulo, Metropolitan Area, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 237-8.
 41. Monroe M, Morzunov S, Jonson A, et al. Genetic diversity and distribution of Peromyscus-borne hantaviruses in North America and comparison with other hantaviruses. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 75-86.
 42. Zapparoli M, Iversson L, Rosa M, et al. Investigation on case-contacts of human disease caused by hantavirus in Jucitaba, state of Sao Paulo, Brazil (abstr) *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53 (suppl) 439.
 43. Holmes R, Bocanera R, Figueiredo L, Mancano S, Pane C. Seroprevalence of human hantavirus infection in the Ribeirao Preto Region of Sao Paulo state, Brazil [letter]. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 560-1.
 44. Suzuki A, Bisordi I, Levis S, et al. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2127-34.
 45. Mendes W, Aragao N, Santos H, et al. Hantavirus pulmonary síndrome in Anajatuba, Maranhao, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43: 237-40.
 46. Mendes W, da Silva A, Aragao L, et al. Hantavirus infection in Anajatuba, Maranhao, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1496-8.
 47. Romano N. Fatores de Risco e de predição para infecções por Arbovirus e Hantavirus em famílias de área de reserva ecológica no Vale do Ribeira, SP. [Doctoral thesis] Sao Paulo: school of Public Health, University of Sao Paulo, 1996.
 48. Ksiasek T, Peters C, Rollin P, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 117-23.
 49. Ministério Da Saúde Secretaria De Vigilância Em Saúde. Situação Epidemiológica da Hantavírose em 2005. Informe Técnico nº 1. Disponible en: http://dtr2001.saude.gov.br/svs/destaques/informe_hanta_1_2005.pdf Acceso el 14 octubre 2005.
 50. Ferreira M, Nishioka S, Santos T, Santos R, Santos P, Rocha A. Hantavirus pulmonary síndrome in Brazil: clinical aspects of three cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 41-6.
 51. Silva M, Costa J, Barata C, Maluf V, Tiñeron C, Teixeira A. Hantavirus pulmonary síndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 783-7.
 52. Figueiredo L, Moreli M, Almeida V, et al. Hantavirus pulmonary síndrome (HCPS) in Guariba, SP, Brazil. Report of 2 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 131-7.
 53. Santarosa E, Mills J, Padula P, et al. Newly recognized hantaviruses associated with hantavirus pulmonary syndrome in northern Brazil: partial genetic characterization of viruses and serologic implication of likely reservoirs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005; 5: 11-9.
 54. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Prevención y Control de Enfermedades/Enfermedades Transmisibles/ Enfermedades Emergentes y Reemergentes. Números de casos de y defunciones por Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SCPH) (Región de las Américas, 1993-2004). Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/hantavirus-1993-2004.htm> Acceso el 16 mayo 2005.
 55. Raboni S, Rubio G, De Borja L, et al. Clinical survey of hantavirus in Southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 800-4.
 56. Raboni S, Probst C, Bordignon J, Zeferino A, Duarte dos Santos C. Hantaviruses in Central South America: Phylogenetic analysis of the S segment from HCPS Cases in Paraná, Brazil. *J Med Virol* 2005; 76: 553-62.
 57. Katz G, Williams R, Burt M, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the state of Sao Paulo, Brazil, 1993-1998. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001; 1: 181-9.
 58. Souza L, Suzuki A, Pereira L, et al. Informe Epidemiológico do SUS/Centro nacional de epidemiología. Identificación de hantavirus rodent reservoirs species in south and southeastern Brazil. Short communication. Brasília: Ministerio da Saúde: Fundação Nacional de Saúde 1999; 11: 249-51.
 59. Lemos E, D' Andrade P, Bonvicino C, et al. Evidence of hantavirus infection in wild rodents captured in a rural area of the state of Sao Paulo, Brazil. *Pesq Vet Bras* 2004. 24: 71-73.
 60. Williams R, Bryan R, Mills J, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 274-82.
 61. Johnson A, Bowen M, Ksiasek T, et al. Laguna Negra virus associated with HCPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* 1997; 238: 115-127.
 62. Chu Y, Owen R, Gonzales L, Johnson C. The complex ecology of hantavirus in Paraguay. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 263-8.
 63. Yahnke C, Meserve P, Ksiasek 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: 768-76.
 64. Ferrer J, Galligan D, Esteban E, et al. Hantavirus infection in people inhabiting a highly endemic region of the Gran Chaco territory, Paraguay: association with *Trypanosoma cruzi* infection, epidemiological features and haematological characteristics. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 269-280.
 65. Young J, Hansen G, Graves T, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 714-7.
 66. Almirón M. VII Enfermedades Virales. Actualización en

- Síndrome Pulmonar por virus Hanta. Disponible en: www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/Redes-eer-Atlanta2002-7.pdf Acceso el 7 octubre 2005.
67. Delfraro A, Clara M, Tomé L, et al. Yellow pygmy rice rat (*Oligoryzomys flavescens*) a hantavirus pulmonary syndrome in Uruguay. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 846-52.
 68. Padula P, Colavecchia S, Martínez V, et al. Genetic diversity, distribution and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3029-35.
 69. Barlow J. 1996. Observations on the biology of rodents in Uruguay. Life Sciences Contributions of Royal Ontario Museum. Toronto: The Museum, 1969. p 75.
 70. Devicenzi G. 1935. Mamíferos del Uruguay. Anales del Museo de Historia Natural de Montevideo. 4: 1-96.
 71. Clara M, Achaval F. Datos preliminares sobre reservorios de Hantavirus en Uruguay. Bol. Soc. Zool. Uruguay (2ª época). *Act V Jorn Zool Uruguay* 1999; 11: 12.
 72. Parisi M, Enría D, Pini N, Sabbatini M. Detección retrospectiva de infecciones por hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
 73. Levis SC, Briggiler AM, Cacase M, et al. Emergence of hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: Abstract 441.
 74. Enría D, Padula P, Segura E, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina: possibility of person-to-person transmission. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 58: 709-11.
 75. Wells R, Estani S, Yadón Z, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: Person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
 76. Padula P, Edelstein A, Miguel S, López M, Rossi C, Rubinovich R. Hantavirus pulmonary síndrome (HPS) outbreak in Argentina: Molecular evidence of person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241: 323-30.
 77. Piudo L, Monteverde M, Capria S, Padula P, Carmanchahi P. Distribution and abundance of sigmodontine rodents in relation to hantavirus in Neuquén, Argentina. *J Vector Ecol* 2005; 30: 119-25.
 78. Pinna D, Martínez V, Bellomo C, Lopez C, Padula P. New epidemiologic and molecular evidence of person to person transmission of hantavirus Andes Sout. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 43-6.
 79. Enría D. Emergencia de los hantavirus en las Américas y en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 15-8.
 80. Gonzalez Della Valle M, Edelstein A, Miguel S, et al. Andes virus associated with hantavirus pulmonary syndrome in Northern Argentina and determination of the precise site of infection. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 713-20.
 81. Ministerio de Salud y Acción social, Secretaría de atención sanitaria. Subsecretaría de programa de prevención y promoción. Dirección de epidemiología. Boletín epidemiológico nacional. Buenos Aires. Argentina (2000-2001). Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/boletin2001.pdf> Acceso el 10 Octubre 2005.
 82. Pini N, Resa A, Laimé G, et al. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 85-7.
 83. Calderón G, Pini N, Bolpe J, et al. Hantavirus reservoir host associated with peridomestic habitats in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 792-7.
 84. Suarez O, Cueto G, Cavia R, et al. Prevalence of infection with hantavirus in rodent populations of central Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 727-32.
 85. Levis S, Garcia J, Pini N, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern Argentina: circulation of Laguna Negra virus associated with *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 658-63.
 86. Seijo A, Pini N, Levis S, et al. Study of hantavirus Seoul in a human and rodent population from a marginal area in Buenos Aires City. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 193-6.
 87. LeDuc JW, Smith GA, Childs JE, et al. Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. *Bull World Health Organ* 1986; 64: 139-44.
 88. Cantoni G, Padula P, Calderón G, et al. Seasonal variation in prevalence of antibody to hantaviruses in rodents from southern Argentina. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 811-6.
 89. Levis S, Rowe J, Morzunov S, Enría D, St. Joan S. New hantavirus causing hantavirus pulmonary syndrome in central Argentina. [letter]. *Lancet* 1997; 349: 998-9.
 90. Murua R, Padula P. Ecología y evolución de hantavirus en el cono sur de América. *Arch Med Vet* 2004; 36: 1-20.
 91. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico de Hantavirus (2006 enero, semana 2) Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Hantavirus/Hantavirus.htm> Acceso el 26 enero 2006.
 92. Navarrete M, Mancilla R, Saldías F, Ferrés M, Zaror L. Investigación retrospectiva de casos de síndrome pulmonar por Hantavirus en Valdivia, 1993. Boletín Epidemiológico EPI Visión. 1998; 19: 3.
 93. Chaparro J, Vega J, Terry W, et al. Assessment of person-to-person transmission of hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean hospital setting. *J Hosp Infect* 1998; 40: 281-5.
 94. Castillo C, Villagra E, Sanhueza L, Ferres M, Mardones J, Mertz G.J. Prevalence of antibodies to hantavirus among family and health care worker contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome: lack of evidence for nosocomial transmission of Andes virus to health care workers in Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 302-4.
 95. Valderrama R, Vega J, Terry W, et al. Community Serological Survey of Infection by Hantavirus in the XI Region, Aysen, Chile. Libro resúmenes de: The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses; Atlanta, Georgia USA, 1998. p 155.
 96. Castillo C, Sanhueza L, Tager M, Muñoz S, Ossa G, Vial P. Seroprevalence of antibodies against hantavirus in 10 communities of the IX Region of Chile where hantavirus infection were diagnosed. *Rev Med Chil* 2002; 130: 251-8.
 97. Tager Frey M, Vial PC, Castillo CH, Godoy PM, Hjelle B, Ferres MG. Hantavirus prevalence in the IX Region of Chile. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 827-32.
 98. Sotomayor V, Aguilera X. Epidemiología de la infección humana por hantavirus en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2000; 17: 220-32.
 99. Pavletic C. Hantavirus: su distribución geográfica entre los roedores silvestres de Chile. *Rev Chilena Infectol* 2000; 17: 186-96.
 100. Murua R, Navarrete M, Cadiz R, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: current situation among rodent reservoirs and human population in the 10th region, Chile. *Rev Med Chil* 2003; 131: 169-76.
 101. Torres-Perez F, Navarrete-Droguett J, Aldunate R, et al. Peridomestic small mammals associated with confirmed cases of human hantavirus disease in southcentral Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 305-9.