

Zoonosis virales emergentes: las infecciones por hantavirus

D.A.M. Enria & S.C. Levis

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. J. Maiztegui", Monteagudo 2510, 2700 Pergamino, Argentina

Resumen

Los hantavirus son agentes transmitidos por roedores que pertenecen a la familia *Bunyaviridae*. Presentan una amplia distribución geográfica en Europa, Asia y las Américas. Se mantienen en la naturaleza infectando diferentes especies de roedores, en las que producen infecciones crónicas inaparentes. Los humanos se infectan por contacto con orina, saliva o heces de roedores infectados, principalmente por vía de aerosoles. La enfermedad clínica se presenta en dos grandes síndromes: fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) o síndrome pulmonar por hantavirus (SPH). Las FHSR son enfermedades de Eurasia y el SPH se ha registrado sólo en las Américas. La transmisión interhumana de los hantavirus fue descrita en un brote de SPH en el sur de Argentina y se considera un evento infrecuente. La mayoría de las epidemias de FHSR y SPH ocurren asociadas a altas densidades de población de roedores con una tasa de infección relativamente alta.

Palabras clave

Bunyaviridae – Fiebre hemorrágica con síndrome renal – Hantavirus – Síndrome pulmonar por hantavirus – Virus Andes – Virus Dobrava – Virus Hantaan – Virus Puumala – Virus Seoul – Virus Sin Nombre.

Introducción e historia

El género *Hantavirus* presenta características especiales dentro de la familia *Bunyaviridae*, ya que a diferencia de los otros cuatro géneros que la integran, la casi totalidad de sus miembros son virus transmitidos por roedores. Las enfermedades humanas producidas por los hantavirus se manifiestan en dos grandes síndromes: las fiebres hemorrágicas con síndrome renal (FHSR), prevalentes en Eurasia, y el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), que es una enfermedad de las Américas (Fig. 1).

Estas enfermedades permanecieron prácticamente desconocidas para la medicina occidental hasta el comienzo de la década de 1950, si bien se sabe que eran ampliamente conocidas por los científicos soviéticos, chinos y japoneses desde mucho tiempo antes, como lo demuestra la larga lista de nombres con los que se han conocido (fiebre Songo, fiebre hemorrágica de Corea, nefrosonefritis hemorrágica, enfermedad de Chumakov, fiebre hemorrágica epidémica, etc.). Se han producido

casos en China de enfermedades compatibles con la FHSR que datan del 960 de nuestra era (62). Los médicos rusos identificaron esta enfermedad en 1913 en el este de Siberia, y en las décadas posteriores se descubrieron brotes anuales en la región del valle del Río Amur y en tropas estacionadas en la región de Manchuria (12, 48). Durante el conflicto de Corea, se presentaron más de 3.000 casos de FHSR entre las fuerzas de las Naciones Unidas. En 1953, Gajdusek notó las similitudes entre estos síndromes febriles hemorrágicos con compromiso renal grave y una enfermedad más leve reconocida en la Península Escandinávica, la nefropatía epidémica (NE); sobre la base de las similitudes clínicas y epidemiológicas propuso una etiología común (30).

Si bien las primeras pruebas de una posible etiología infecciosa viral para las FHSR se obtuvieron tempranamente en la década de 1940 por investigadores tanto de la Unión Soviética como de Japón (31), no fue

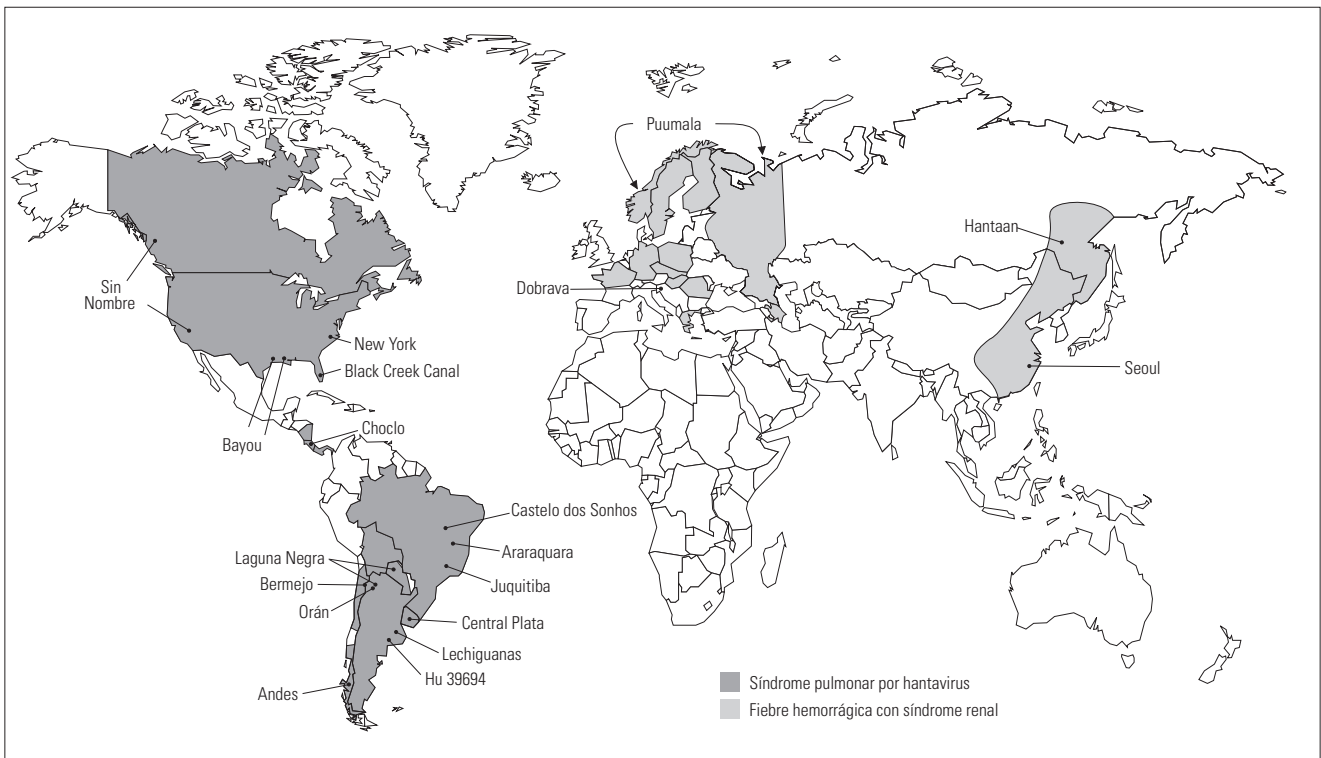


Fig. 1
Los hantavirus en el mundo

sino hasta la década de 1970 que pudo caracterizarse el agente etiológico, demostrándose su relación con los ratones rayados de campo (*Apodemus agrarius*); a este hantavirus se le denominó Hantaan (HTN) (29, 64, 65).

En Suecia, Zetterbolm y Myhrman habían descrito un cuadro clínico complejo, caracterizado por fiebre, dolor abdominal, algias lumbares y alteraciones renales. Durante la Segunda Guerra Mundial, más de 1.000 casos similares se declararon en una epidemia en las tropas finlandesas y alemanas que se encontraban estacionadas en Lapland (10, 19, 76). En 1945, se propuso el nombre de NE para esta enfermedad. El agente etiológico de la NE se denominó virus Puumala (PUU) y se demostró su asociación con los roedores de la especie *Clethrionomys glareolus* (campañol de ribera) (19, 87, 117).

Estudios subsiguientes identificaron otros virus serológicamente relacionados en roedores silvestres y de laboratorio en Asia, Europa y las Américas (18, 111). Un virus con propiedades inmunológicas similares, pero distinto del virus HTN se aisló de *Rattus* en áreas urbanas. Este virus, que demostró ser patógeno para humanos, representó un nuevo serotipo, al que se conoce como Seoul (SEO) (71).

Hasta 1993, los hantavirus patógenos para humanos reconocidos incluían a los ya mencionados HTN y PUU y

a los virus Dobrava (DOB) y SEO. Todos se reconocían como causantes de FHSR (6, 97).

En las Américas, a pesar de haberse informado suficientes casos de la infección de roedores con hantavirus (59, 60, 61), la enfermedad clínica en humanos no fue reconocida hasta la década de 1990. El roedor reservorio del virus SEO (*Rattus norvegicus*) fue introducido desde Europa al hemisferio occidental por los barcos de carga. Por otra parte, también se había identificado un hantavirus no asociado a enfermedad humana, al que se denominó virus Prospect Hill, en un roedor arvicolino, el campañol del prado (*Microtus pennsylvanicus*) (66).

En la primavera de 1993 se produce una increíble explosión de conocimientos en relación con estos virus. Se identifica un brote de una enfermedad respiratoria grave que, originalmente, estuvo restringido a una comunidad de indios Navajos que habita en el sudoeste de los Estados Unidos de América, en la región conocida como Four Corners, en la unión de los Estados de Utah, Colorado, New Mexico y Arizona. A esta nueva enfermedad se la conoce actualmente con el nombre de SPH (24). El agente causal, al que finalmente se denominó virus Sin Nombre (SN), representó un linaje distinto del género *Hantavirus*, prototipo de los hantavirus del Nuevo Mundo (86). Los eventos subsiguientes han demostrado que el SPH es la forma clínica de presentación de las infecciones humanas

por hantavirus en las Américas y que tiene relación con los virus del Nuevo Mundo (27, 68, 92, 95, 106).

Importancia para los animales y para la salud pública

Si bien no se han realizado estudios para cuantificar el impacto económico y social de las infecciones humanas por hantavirus, en muchos países tanto las FHSR como el SPH constituyen un problema significativo de salud pública.

Los hantavirus hasta ahora asociados con enfermedad humana incluyen HTN, Saarema y SEO en Asia, PUU y DOB en Europa; SN, Bayou, Black Creek Canal, New York 1, en Norteamérica; Choclo en América Central; y Araraquara, Jucituba, Castelo dos Sonhos, Central Plata, Andes (AND), Laguna Negra, Orán, Bermejo, Lechiguanas y HU 39694 en América del Sur (27, 55, 68, 72, 85, 86, 95, 102, 106, 109, 115, 118) (Fig. 1, Cuadro I).

La letalidad para las FHSR varía entre un 10% y un 15% para las infecciones por virus HTN y DOB, y entre un 0,1% y un 0,2% para la NE asociada al virus PUU (63, 89). Las incidencias anuales varían según las regiones y también según el año: en la República Popular China se declaran entre 150.000 y 210.000 casos anuales; Rusia y Corea notifican entre cientos y miles de casos anuales; en el norte de Europa se producen entre 100 y 1.000 casos anuales. Las prevalencias de infección también son variables, con un 5% en Finlandia, y regiones donde pueden alcanzar un 21%; en Suecia se han informado tasas tan altas como el 40%; en Francia, Alemania, Países Bajos y Bélgica las seroprevalencias para las infecciones por el virus PUU varían entre el 1% y 2% (2, 20, 34, 67, 89, 120). En los Balcanes, la situación parece ser más compleja, con tasas entre el 2,5% y el 4% (40, 43, 74, 78).

En las Américas, se han documentado casos de SPH en Estados Unidos, Canadá, Panamá, Brasil, Paraguay, Bolivia, Chile, Uruguay y Argentina (43, 92). El reconocimiento de la enfermedad se ha dado en relación con brotes cuyas letalidades alcanzan el 70%. La letalidad de la enfermedad varía según las regiones y los brotes, entre el 10% y el 50% (25, 27, 42, 92, 96, 109).

Se considera que en aquellos países donde aún no se ha declarado la enfermedad, ésta no se reconoce, por lo que se puede esperar una extensión de las regiones afectadas. Las prevalencias de infección también varían según la región, con tasas de entre el 0,5% y el 2% en Estados Unidos, Canadá y algunas regiones de Argentina, hasta tasas tan altas como el 40%, descritas en poblaciones indígenas del Chaco Paraguayo (28, 41, 99, 106, 110, 112, 114, 115).

El reconocimiento de la transmisión interhumana en un brote debido al virus AND ocurrido en el sur de Argentina sugiere que el impacto sobre la salud pública puede ser aún más grande (26, 113). La enfermedad clínica dura entre una y dos semanas y es seguida por una convalecencia de hasta dos o tres meses que inhabilita a los enfermos para trabajar. Estas consideraciones reflejan el impacto social y las pérdidas económicas que se registran.

Si bien se ha detectado infección en varias especies domésticas (perros, gatos, pollos, cerdos) y en otros animales salvajes, son los roedores los que constituyen el reservorio natural de los hantavirus. No se ha asociado a estos virus con patología en ninguna otra especie animal (3, 7, 16, 52, 75, 90, 91, 116).

Los virus

Los hantavirus son virus esféricos con un diámetro de 80 a 110 nm, que tienen envoltura lipídica. Pertenecen a la familia *Bunyaviridae*, que está dividida en cinco géneros: *Bunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* y *Tospovirus*. Todos los virus de esta familia, a excepción de los hantavirus, son arbovirus que se mantienen en la naturaleza, generalmente en ciclos de transmisión selváticos. En cambio, los virus del género *Hantavirus* (a excepción del virus *Totthapalayan*) se mantienen en la naturaleza mediante la infección crónica de roedores (103, 104, 105).

Las características bioquímicas de los hantavirus son las propias de los *Bunyaviridae*. Presentan tres proteínas estructurales principales: la proteína de la nucleocápside (N) y dos glicoproteínas de la envoltura (G1 y G2) (Fig. 2). Los perfiles electroforéticos de estas proteínas presentan diferencias con los de los otros géneros de la familia *Bunyaviridae* (105).

El genoma viral está compuesto de tres segmentos de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad negativa: grande (*large*: L), mediano (*medium*: M), pequeño (*small*: S). El segmento L (6.500 a 7.000 nucleótidos) codifica la ARN polimerasa viral; el segmento M (3.700 nucleótidos) codifica un precursor de la glicoproteína, el cual es posteriormente procesado en las glicoproteínas de la envoltura viral G1 y G2; y el segmento S (1.600 a 2.060 nucleótidos) codifica la proteína N de la nucleocápside (106). El genoma de ARN desnudo no es infeccioso. No se han detectado proteínas no estructurales para los hantavirus. Uno de los primeros datos moleculares que permitieron distinguir a los hantavirus de otros virus de la familia *Bunyaviridae* es la secuencia de los nucleótidos en la región conservada complementaria terminal de los segmentos L, M y S. Esta característica, y la ausencia de reacciones cruzadas serológicas con otros miembros de la

Cuadro I
Distribución de los hantavirus reconocidos, sus reservorios y las enfermedades que causan

Reservorio principal	Virus	Distribución geográfica	Enfermedad en humanos
Orden Rodentia			
Familia Muridae			
Subfamilia Murinae			
<i>Apodemus agrarius (mantchuricus)</i> (ratón rayado de campo)	Hantaan (HTN)	Asia, Europa Central y del Este	FHSR grave
<i>Apodemus agrarius (agrarius)</i>	Saarema (SAA)	Estonia, Dinamarca	FHSR
<i>Apodemus flavicollis</i> (ratón de campo cuello amarillo)	Dobrava (DOB)	Balcanes, Rusia, Estonia	FHSR grave
<i>Apodemus peninsulae</i> (ratón de campo coreano)	Amur (AMR)	Este de Asia	FHSR
<i>Bandicota indica</i> (rata bandeada)	Thailandia (THAI)	Tailandia	Desconocida
<i>Rattus norvegicus</i> (rata de Noruega)	Seoul (SEO)	Probablemente mundial	FHSR moderada
Subfamilia Arvicolinae			
<i>Clethrionomys glareolus</i> (campañol rojo de la ribera)	Puumala (PUU)	Balcanes, Rusia, Europa Central, del Norte y del Este	FHSR leve
<i>Clethrionomys rufocanus</i>	Puumala-símil	Japón	Desconocida
<i>Lemmus sibiricus</i> (lemming siberiano)	Topografov (TOP)	Siberia	Desconocida
<i>Microtus arvalis/Microtus rossiameridionalis</i> (campañol común europeo)	Tula (TUL)	Europa	Desconocida
<i>Microtus californicus</i> (campañol californiano)	Isla Vista (ILV)	Estados Unidos de América	Desconocida
<i>Microtus fortis</i> (campañol del junco)	Khabarovsk (KBR)	Rusia del Este	Desconocida
<i>Microtus ochrogaster</i> (campañol de la pradera)	Bloodland Lake (BLL)	Estados Unidos de América	Desconocida
<i>Microtus pennsylvanicus</i> (campañol del prado)	Prospect Hill (PH)	Estados Unidos de América, Canadá	Desconocida
Subfamilia Sigmodontine			
<i>Akodon azarae</i> (ratón de campo común)	Pergamino (PGM)	Centro de Argentina	Desconocida
<i>Bolomys lasiurus</i> (ratón de rabo peludo)	Araraquara (ARA)	Sudeste de Brasil	SPH
<i>Calomys callosus</i> (laucha grande)	Laguna Negra símil	Norte de Argentina	SPH
<i>Calomys laucha</i> (ratón de visperas)	Laguna Negra (LN)	Paraguay	SPH
<i>Necomys benefactus</i> (ratón cavador pampeano)	Maciel (MAC)	Centro de Argentina	Desconocida
<i>Oligoryzomys chacoensis</i> (ratón colilargo)	Bermejo (BMJ)	Norte de Argentina	SPH
<i>Oligoryzomys flavescens</i> (colilargo menor)	Lechiguanas (LECH)	Argentina Central	SPH
<i>Oligoryzomys flavescens</i> (colilargo menor)	Hu 39694	Argentina Central	SPH
<i>Oligoryzomys flavescens</i> (rata enana amarilla del arroz)	Central Plata	Uruguay	SPH
<i>Oligoryzomys fulvescens</i> (rata enana del arroz)	Choclo	América Central	SPH
<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (colilargo común)	Orán (ORN)	Norte de Argentina	SPH
<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (colilargo común)	Andes (AND)	Sur de Argentina y Chile	SPH
<i>Oligoryzomys microtis</i> (rata enana colilarga del arroz)	Río Mamoré (RIOM)	Bolivia	Desconocida
<i>Oligoryzomys nigripes</i> (ratón de la tacuara)	Juquitiba (JUQ)	Brasil	SPH
<i>Oryzomys palustris</i> (rata del arroz)	Bayou (BAY)	Sudeste de los Estados Unidos de América	SPH
<i>Peromyscus leucopus</i> (ratón de patas blancas)	New York 1 (NY)	Este de los Estados Unidos de América	SPH
<i>Peromyscus maniculatus</i> (ratón ciervo)	Sin Nombre (SN)	Estados Unidos de América	SPH
<i>Peromyscus maniculatus (nubiterrae)</i> (ratón ciervo de la tierra nublada)	Monongahoela (MON)	Estados Unidos de América	Desconocida
<i>Reithrodontomys megalotis</i> (ratón de la cosecha del oeste)	El Moro Canyon (ELMC)	Estados Unidos de América, México	Desconocida
<i>Reithrodontomys mexicanus</i> (ratón mexicano de la cosecha)	Río Segundo (RIOS)	Costa Rica, Panamá	Desconocida
<i>Sigmodon alstoni</i> (rata del algodón)	Caño Delgadito (CD)	Venezuela	Desconocida
<i>Sigmodon hispidus</i> (rata del algodón)	Black Creek Canal (BCC)	Estados Unidos de América	SPH
Desconocido	Castelo dos Sonhos	Brasil	SPH
<i>Zygodontomys brevicauda</i> (ratón de la caña)	Calabazo	América Central	Desconocida
Orden Insectivora			
<i>Suncus murinus</i> (musaraña del almizcle)	Thottapalayam (TPM)	India	Desconocida

FHSR: fiebre hemorrágica con síndrome renal

SPH: síndrome pulmonar por hantavirus

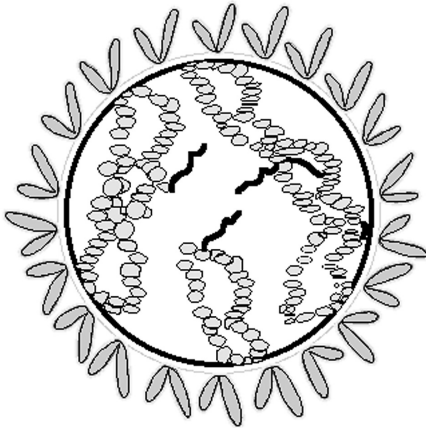


Fig. 2
Representación esquemática de una partícula de hantavirus

familia fueron la base para la propuesta de establecer el género *Hantavirus* dentro de la familia *Bunyaviridae* (103, 104, 105).

Diversidad genética de los virus

La hipótesis científica más aceptada considera que estos virus provienen de un ancestro común, y que han venido co-evolucionando con las especies de roedores a las que infectan. Cada uno de los hantavirus actualmente reconocidos como especies virales se encuentra predominantemente asociado con una especie (o con varias especies, estrictamente correlacionadas) de roedor específico, en la cual (o las cuales) establece una infección persistente.

El hecho de que los roedores constituyan el rango de huéspedes exclusivo en el cual los hantavirus han evolucionado tiene importantes consecuencias:

- a) las características distintivas de los diferentes hantavirus se forman como adaptaciones a los distintos medios genéticos de sus roedores huéspedes;
- b) la distribución actual de los distintos hantavirus refleja una complicada historia de coespeciación y de migración de los roedores. Esto constituyó la base para la circulación de los diferentes hantavirus en distintos continentes y su coexistencia en las mismas regiones geográficas y para el agrupamiento geográfico de las variantes genéticas;
- c) como regla general, los humanos son huéspedes finales, por lo cual las epidemias no contribuyen al proceso evolucionario de los hantavirus.

Filogenéticamente los hantavirus hospedados por los roedores murinos (ratas y ratones del Viejo Mundo) forman un grupo separado de los otros dos grupos, que comprenden a los hantavirus hospedados por los roedores

arvicólicos (ratones de campo y campañoles distribuidos en todo el Hemisferio Norte) y a los hantavirus hospedados por los roedores sigmodontinos (ratas y ratones del Nuevo Mundo) (Cuadro I). Los patrones filogenéticos de la asociación entre los hantavirus y sus roedores huéspedes sugieren que los hantavirus llegaron a asociarse con los roedores ancestrales de la familia Muridae antes de la división en las subfamilias Murinae, Arvicolinae y Sigmodontinae, alrededor de 30 millones de años atrás. Si se considera la significativa variación geográfica entre los hantavirus hospedados por una sola especie o por especies muy relacionadas, y la complejidad genética del género, no es aún posible determinar si algunos de los linajes recientemente descritos constituyen verdaderas especies virales, o si deben ser considerados como variantes de un mismo virus (100, 106).

Epidemiología

Reservorios y ciclos de transmisión

La infección crónica de un huésped roedor específico y la eliminación persistente del virus en orina, heces y saliva del huésped es la clave de la persistencia de los hantavirus en las poblaciones de reservorios (16, 17). La transmisión horizontal entre los animales adultos se considera la vía principal de perpetuación de los virus en la naturaleza y los encuentros agresivos entre machos adultos en el período de apareamiento proveen múltiples oportunidades para la transmisión. Al respecto, los datos de estudios longitudinales en poblaciones de reservorios han mostrado una correlación positiva entre la edad y la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra los hantavirus, con mayores prevalencias en machos adultos, principalmente en aquellos con heridas o lesiones en la piel. Este patrón se ha observado para diferentes hantavirus, como el SN, Black Creek Canal, Lechiguanas, AND, El Moro Canyon, PUU y SEO en sus huéspedes respectivos (15, 33, 79).

Las variaciones anuales y estacionales en las densidades de población son características de muchas especies de roedores. Los arvicólicos del Hemisferio Norte presentan ciclos anuales cada tres o cuatro años, con cierta regularidad. Las fluctuaciones cíclicas de las poblaciones de roedores del Hemisferio Sur o de la región neotropical no parecen presentar patrones regulares y se registran periódicamente dramáticos incrementos ("ratadas"). Estos eventos suelen asociarse a cambios climáticos que generan condiciones favorables para la alimentación y la reproducción. En el sur de Argentina y Chile, estas ratadas han sido asociadas al florecimiento de la caña colihue, un fenómeno que ocurre aproximadamente cada 40 años y que puede durar entre cinco y siete años, brindando abundante comida para los roedores granívoros, tales como *Oligoryzomys longicaudatus* (82).

La prevalencia de infección también varía temporal y espacialmente en las poblaciones de reservorios. La infección suele ser focal. Estudios longitudinales realizados en Suecia han demostrado que la prevalencia de infección en los campañoles de ribera (*C. glareolus*) es mayor en la primavera y está relacionada con la densidad de los roedores en la primavera y otoño anteriores (89). Se considera que éste es probablemente un patrón general para los virus transmitidos por mecanismos horizontales: la población de la primavera consta de individuos adultos viejos que han nacido durante las estaciones anteriores y que han sobrevivido al invierno, mientras que la población de otoño consta de una mayor proporción de juveniles de ese año, que no han estado expuestos o lo han estado recientemente, sin que presenten anticuerpos. Esta función retardada dependiente de la densidad también puede relacionarse con el hecho de que las condiciones de extrema abundancia de población ofrecen mayores oportunidades para los contactos agresivos. La variación geográfica en la infección también se ha referido para *R. norvegicus* y el virus SEO. Por otra parte, la incidencia de la enfermedad humana también se ha relacionado con la densidad de los campañoles en Rusia y en Escandinavia (97).

Hay una extensa variedad de mamíferos en los que se han encontrado anticuerpos dirigidos contra los hantavirus (16, 101). Estos incluyen a los gatos domésticos, en los que se han informado casos de infección en Europa y en Estados Unidos de América, y a los coyotes (90, 91). Se considera, sin embargo, que la infección en los mamíferos que no son reservorio del virus (con la única excepción de los seres humanos) usualmente no resulta en enfermedad y que los gatos no representan riesgo epidemiológico.

La infección en humanos

La infección de los humanos surge como consecuencia de la exposición a roedores infectados y se piensa que ocurre fundamentalmente por vía de aerosoles a partir de excretas infectadas. Al menos dos casos de FHSR se han atribuido a mordeduras de roedores. La transmisión interhumana no se había reconocido hasta 1996, cuando se documentó en un brote en el sur de Argentina debido al virus AND. No se ha referido para otros hantavirus y se considera infrecuente (26, 112, 113, 114).

Factores de riesgo

La FHSR ha sido considerada clásicamente una enfermedad rural, asociada con actividades agrícolas y con conflictos bélicos (53, 69, 116). Se pueden observar casos durante todo el año, con 90% de tipo esporádico. Los picos en incidencia varían geográficamente y pueden ocurrir en el verano y el otoño o, como en Corea, puede haber curvas anuales con picos en la primavera y el otoño. La estacionalidad de la enfermedad puede estar relacionada

con factores ecológicos locales. En Escandinavia, la NE es más frecuente en verano, cuando aumenta el número de personas que visitan casas que han permanecido cerradas durante el invierno (53). En la República Popular China, los trabajadores rurales que cosechan arroz son los que presentan la enfermedad con mayor frecuencia (116). En un estudio en la República Popular China se encontró que la tenencia de gatos representaba un factor de riesgo de adquirir FHSR. No hay pruebas de que los gatos puedan tener infección crónica y eliminar virus durante la infección, por lo que este hallazgo parece relacionarse con la posibilidad de que traigan con ellos roedores, infestando los peridomicilios (69). Se consideran factores de riesgo las actividades de agricultura, la limpieza de domicilios y peridomicilios infestados por roedores y de estructuras que han permanecido deshabitadas por algún tiempo.

En América del Sur, el SPH se considera una enfermedad rural, asociada a las actividades agrícolas.

Distribución geográfica

La distribución geográfica de las enfermedades está relacionada con la distribución de los virus, que a su vez se relaciona con la distribución de las especies que actúan como reservorios (Cuadro I, Fig. 1).

Las enfermedades causadas por los virus asociados con las ratas y ratones del Viejo Mundo (subfamilia Murinae) ocurren fundamentalmente en Asia, donde el virus HTN es el más importante, provocando FHSR graves. En los Balcanes, el virus DOB es el agente que provoca también graves FHSR. El virus SEO tiene una distribución mundial en relación con la de su reservorio, *R. norvegicus*. Se asoció a FHSR moderadas en Corea, Rusia y República Popular China. No existe una clara explicación para el infrecuente diagnóstico de FHSR en las otras áreas del mundo. Se han informado brotes de enfermedad asociados a colonias de ratas de laboratorio infectadas con virus SEO en Bélgica, Reino Unido, Japón, República Popular China y Corea (23, 44, 71).

La subfamilia Arvicolinae está presente en el Hemisferio Norte, pero sólo las especies de arvicolidos de Europa se han asociado con enfermedad humana. El virus PUU está asociado con la NE, una forma relativamente leve de FHSR en Escandinavia, Europa Occidental y Rusia. Ninguna de las otras variedades de hantavirus de arvicolidos en Europa, Asia y Norteamérica ha sido asociada con enfermedad humana.

Todos los virus que causan SPH están asociados con roedores de la subfamilia Sigmodontinae (ratas y ratones del Nuevo Mundo), y la enfermedad tiene amplia distribución en el Continente Americano.

Diferencias epidemiológicas y clínicas observadas entre los diferentes hantavirus del Nuevo Mundo

Se han observado algunas diferencias entre la clásica descripción del SPH asociado al virus SN en otras regiones de las Américas y los casos asociados con algún hantavirus en particular. Estas diferencias incluyen la posibilidad de transmisión interhumana, la enfermedad en niños, la presencia de altas tasas de seroprevalencia en algunas áreas de Sudamérica y el espectro clínico de la enfermedad (Cuadro II) (9, 11, 21, 26, 27, 45, 46, 49, 57, 72, 73, 93, 95, 96, 98, 109, 112, 113).

Las enfermedades

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Fiebre hemorrágica con síndrome renal causada por el virus Hantaan

La enfermedad causada por este virus es generalmente grave, con una progresión característica en cinco fases: febril, hipotensiva, oligúrica, diurética y de convalecencia (70). El período de incubación está estimado entre 2 y 3 semanas, con una variación de 7 a 42 días.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal asociada al virus Seoul

El virus SEO causa una FHSR similar a la descrita para el virus HTN, pero de menor gravedad y letalidad,

aunque con un mayor compromiso hepático (23, 48, 71, 94).

Fiebre hemorrágica con síndrome renal asociada al virus Puumala

Estas infecciones son mucho menos graves que las causadas por el virus HTN (1, 22, 50, 83, 84, 88). Se observa con mucha frecuencia miopía, glaucoma y visión borrosa, aspectos muy sugestivos para el diagnóstico (51).

Síndrome pulmonar por hantavirus

La descripción clásica de esta nueva entidad causada por algunos hantavirus proviene del estudio de las infecciones en humanos por el virus SN (13, 24, 27, 47, 54, 80). Este virus es el agente responsable de la mayoría de los SPH en los Estados Unidos de América.

La enfermedad se caracteriza por un período de incubación de una a cinco semanas.

El cuadro clínico fue originalmente dividido en cuatro fases (febril, cardiopulmonar, diurética y de convalecencia), en contraste con las cinco fases clásicamente descritas para la FHSR.

Patología y fisiopatología

Tanto las FHSR como el SPH tienen similitudes en su patogenia. En las dos enfermedades, los anticuerpos están presentes desde las etapas tempranas y se encuentran linfocitos T activados en sangre periférica.

Cuadro II

Diferencias clínicas y epidemiológicas observadas entre las infecciones humanas por hantavirus del Nuevo Mundo

Característica	Diferencia
Espectro de enfermedad	Enfermedad leve: rara para el virus Sin Nombre, 11%-13% en Argentina/Chile; probablemente alta en Paraguay
Prevalencia de infección	Estados Unidos: 0,3% Argentina, Central y Sur: 0,1%-1,5%; Norte: 7%-20% Chile: 2%-13% Paraguay: 7%-21%; 40% en aborígenes del Gran Chaco
Transmisión interhumana	Demostrada para el virus Andes en el brote de El Bolsón (Argentina) de 1996; sospechada en otros grupos de casos en Chile, Argentina y Brasil
Infección en niños (menores de 17 años)	Estados Unidos: 4,5%-6,9% Argentina: 12%-14,6% Chile: 15,2%
Compromiso renal	Virus Sin Nombre: raro; Bayou: 3/3; Black Creek Canal: 1/1 Andes ~ 50%; Lechiguanas: ~50%; Orán: probablemente ~ 50%
Manifestaciones hemorrágicas	Más frecuentes para el virus Andes

La escasa lesión histológica para explicar el desorden orgánico funcional y la muerte ha sugerido que los hantavirus inducen alteración de la función endotelial, sin muerte celular evidente. En el SPH, el edema pulmonar juega un rol esencial en el desenlace fatal de la enfermedad y el desorden del endotelio vascular parece ser central en la patogénesis. Se piensa que la base de estas alteraciones es fundamentalmente una consecuencia de la respuesta inmune a los virus. Se han descrito infiltrados linfoides en los pulmones con una mezcla de linfocitos T, particularmente aquellos que expresan el grupo de diferenciación CD8, y de macrófagos. Los datos disponibles sustentan la hipótesis de que la inmunidad celular mediada por células T activadas puede resultar en la injuria pulmonar observada en el SPH (103).

En las autopsias de pacientes con fiebre hemorrágica asociada al virus HTN, se han descrito anomalías vasculares generalizadas, entre ellas congestión vascular, extravasación de eritrocitos y edema perivascular. Una típica tríada encontrada consistió en hemorragia del atrio derecho, de la región anterior de la glándula pituitaria y de la medular renal (63, 70, 76, 97).

En las infecciones por virus SN, las manifestaciones histopatológicas más frecuentes se observan en el pulmón y el bazo. En los pulmones, el hallazgo básico es una neumonitis intersticial con infiltrado de células mononucleares, congestión y edema intersticial e intraalveolar (27, 57, 77, 119).

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con FHSR descansa en adecuadas medidas de sostén, con apoyo a los cuidados intensivos en los casos más graves. El uso de la ribavirina redujo significativamente la letalidad cuando se administró tempranamente en el curso de la enfermedad (35, 39, 76, 107).

No existe un tratamiento específico efectivo para las infecciones por hantavirus del Nuevo Mundo, por lo que las medidas terapéuticas son también fundamentalmente de soporte. La eficacia de la ribavirina en el SPH no es clara. Uno de los problemas que limitan su posibilidad terapéutica en el SPH es la dificultad de iniciar precozmente el tratamiento en el período prodrómico (14).

Diagnóstico virológico

El diagnóstico virológico se realiza generalmente por serología, dado que prácticamente todos los casos confirmados tienen niveles detectables de

inmunoglobulina (Ig) M en la primera o segunda muestra luego de la hospitalización. La técnica más comúnmente usada es el método inmunoenzimático de captura. Otras pruebas serológicas en uso incluyen la inmunofluorescencia y la aglutinación de partículas. Estas pruebas pueden usarse también para buscar seroconversión por anticuerpos IgG.

La transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) es también un método de diagnóstico muy útil. La demostración de la presencia de antígenos en muestras de tejidos mediante la prueba de inmunohistoquímica es otro método confirmatorio del diagnóstico de infección por hantavirus (91).

Prevención y control

La reducción del contacto entre humanos y roedores es la clave de la prevención. Se han desarrollado guías para la prevención que comprenden medidas para disminuir el riesgo personal así como recomendaciones sobre métodos de aislamiento intrahospitalario de pacientes (92).

La disminución del riesgo personal se basa en los principios de control de roedores y de la infección (Cuadro III), e incluyen precauciones domiciliarias generales en las zonas afectadas, medidas para evitar el acceso de los roedores a las viviendas, eliminación de los roedores dentro de las viviendas, limpieza de las zonas contaminadas por roedores, precauciones especiales en las viviendas de personas con infección confirmada por hantavirus o en los edificios con gran infestación de roedores, precauciones para los trabajadores que están expuestos regularmente a roedores, precauciones para otros grupos ocupacionales que pueden estar en contacto con roedores y precauciones para campistas y excursionistas en áreas afectadas. Por otra parte, también se han desarrollado guías para el tratamiento de los pacientes con atención a la posibilidad de transmisión interhumana.

Son pocos los trabajos disponibles en relación con la estabilidad de los hantavirus en el ambiente. Los virus tienen envoltura lipídica y son sensibles a los desinfectantes comunes y a los detergentes. Se demostró sensibilidad al etanol al 70%, éter y cloroformo. En solución, son muy lábiles a un pH ácido (< 5,0), pero la infectividad es estable a un pH entre 7,0 y 9,0. Se pueden detectar pequeñas cantidades de virus luego de varios días a temperaturas entre 4°C y 22°C. Esto lleva a considerar que es probable que las excretas expuestas a deshidratación y temperatura ambiental no contengan virus infecciosos luego de uno o dos días (97).

Cuadro III

Guía para la prevención de las infecciones por hantavirus

Precauciones	Medidas aconsejadas
Para el ámbito doméstico y peridoméstico	
– Evitar la infestación de las viviendas por roedores	Sellar, aislar o cubrir todos los orificios de las viviendas > 0,5 cm Disminuir posibilidades de anidamiento y alimentación en un radio de 30 m Cortar malezas y arbustos en un radio de 30 m Uso de cimientos altos de cemento Ubicar los depósitos de leña a 30 cm del suelo y a 30 m de la vivienda Eliminar fuentes probables de alimentación Manejo apropiado de los residuos Uso de trampas y rodenticidas
– Limpieza de áreas infestadas por roedores	Ventilación de interiores infestados durante 30 minutos antes del ingreso Uso de máscaras y guantes Uso de desinfectantes (por ejemplo hipoclorito al 10%) Evitar la generación de aerosoles Descarte apropiado de los animales muertos y de material contaminado
Para actividades de recreación (excursionistas y campistas)	Evitar el contacto con roedores Limpieza y desinfección de cabañas y albergues cerrados antes del uso Acampar en sitios lejos de madrigueras o refugios de roedores y heces Evitar dormir en el suelo Manejo apropiado de residuos
Para grupos ocupacionales expuestos	Generar programa de bioseguridad de acuerdo con los riesgos de cada tarea Uso de ropa y equipos protectores controlados Control periódico del personal
Para el manejo de pacientes	Precauciones universales con métodos de barrera Aislamiento respiratorio de acuerdo con las otras enfermedades prevalentes Uso de protección respiratoria cuando se utilicen métodos generadores de aerosoles

Vacunas contra los hantavirus

El desarrollo de vacunas contra los hantavirus ha tenido un avance notable con el hallazgo de un modelo experimental para las infecciones con los hantavirus del Nuevo Mundo (38). Uno de los problemas que se han de resolver es el hecho de que se sospecha que el origen de las enfermedades es inmunopatológico. La neutralización *in vitro* de los hantavirus es eficiente, y la transferencia pasiva de anticuerpos puede prevenir la infección en modelos experimentales. En el ratón, los linfocitos TCD8+ son también capaces de conferir inmunidad. En modelos experimentales, distintos tipos de inmunógenos candidatos a vacuna han sido protectores contra la infección. Éstos incluyen candidatos a vacunas con virus inactivado, proteínas de hantavirus expresadas y genes que utilizan Vaccinia como vector. La relativa proximidad de la relación genética permite sugerir que podría existir protección cruzada entre los hantavirus del Viejo Mundo y los del

Nuevo Mundo, probablemente a nivel celular, pero aún no hay trabajos publicados que confirmen este aspecto (37).

En Asia, donde los virus HTN y SEO parecen representar los mayores problemas de salud, podría ser posible proteger contra ambos virus con una sola vacuna, según se puede inferir de estudios que han demostrado la existencia de cruces en la respuesta humoral y celular, y teniendo en consideración que en el modelo ratón se ha confirmado la protección cruzada.

Los esfuerzos para el desarrollo de vacunas en Asia se han concentrado primariamente en las vacunas con virus inactivados. Se ha logrado la obtención de varios candidatos, que se encuentran en las etapas finales de sus ensayos clínicos. Estas vacunas parecen ser efectivas contra los virus HTN y SEO, con escasos efectos adversos. La disponibilidad de los resultados de los estudios en mayores poblaciones humanas permitirá establecer el rol de estas vacunas en la prevención de las FHSR.

Las infecciones por hantavirus en el ámbito de las enfermedades emergentes

El concepto de enfermedades infecciosas emergentes engloba múltiples condiciones clínicas que tienen en común la circunstancia de que su incidencia en humanos se ha incrementado en los últimos veinte años o amenaza con incrementarse en un futuro cercano. El término incluye así enfermedades causadas por nuevos agentes, patógenos reemergentes cuya incidencia había declinado previamente, organismos que están desarrollando resistencia antimicrobiana o enfermedades establecidas cuyo agente causal acaba de ser descubierto. En un sentido amplio, la emergencia de una enfermedad puede deberse a la introducción de un nuevo agente, al reconocimiento de una enfermedad preexistente que no había sido detectada, o a cambios en el ambiente que proveen un “puente” epidemiológico (58).

En las discusiones sobre la emergencia de “nuevas enfermedades”, se ha consagrado un considerable debate a la importancia relativa de la evolución “de novo” de los agentes en relación con la transferencia de los previamente existentes a nuevas poblaciones de huéspedes, un proceso que se conoce como “tráfico microbiano”. Frecuentemente se supone que la aparición de una enfermedad infecciosa nueva es la consecuencia de un cambio en las propiedades genéticas del agente microbiano. Si bien esto es aplicable a algunas circunstancias, en una gran mayoría de los casos la emergencia se debe a modificaciones en el ambiente o en la ecología humana. Las infecciones que comparten los animales y el hombre se conocen como zoonosis. A través de la historia, los roedores han sido particularmente importantes como reservorios naturales de muchas enfermedades infecciosas, que en general han emergido como consecuencia de actividades humanas como la agricultura o la guerra que han producido cambios en el ambiente, aumentando las posibilidades de contacto entre los humanos y los animales infectados (81).

El estudio filogenético de los hantavirus y de sus reservorios indica que estamos ante microorganismos que llegaron a asociarse con los roedores alrededor de 30 millones de años atrás, siguiendo el mismo proceso de evolución que sus huéspedes naturales y que, como todos los organismos vivos, han estado sujetos a cambios genéticos (100, 106). Sin embargo, no son éstos los que explican la emergencia de la enfermedad.

Dentro de las enfermedades emergentes, las producidas por los hantavirus constituyen un verdadero paradigma. Históricamente, como en otros ejemplos, las enfermedades han sido reconocidas primero y ha mediado algún tiempo hasta que el agente sea identificado. Debe también

reconocerse que en la emergencia del SPH en las Américas ha tenido un rol primordial el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas para la identificación de microbios, particularmente aquellas de la biología molecular. Estos hechos abren el interrogante de si esta emergencia de las hantaviriosis representa un real incremento en la incidencia de la enfermedad, o si es el reflejo de un mejor reconocimiento y de la posibilidad de la confirmación laboratorial. La identificación retrospectiva de casos de SPH que se han producido en las Américas antes de 1993 apoya el segundo punto. También es concordante la historia de las FHSR, donde el reconocimiento de enfermedades similares por parte de los médicos rusos, chinos y japoneses precedió de varios siglos al conocimiento del cuadro sindrómico actual de la enfermedad y al descubrimiento del virus HTN (76). Estamos entonces ante microorganismos que son más antiguos que la especie humana y de enfermedades que estaban presentes desde mucho tiempo atrás. Sin embargo, también hay señales de que la incidencia se estaría incrementando en algunas regiones o que tendría oportunidad de hacerlo en un futuro cercano. Los últimos brotes de FHSR causados por el virus DOB en Rusia occidental han sido asociados a una masiva reproducción de *A. agrarius*, con el desarrollo de epizootias (108); en Croacia se ha registrado el mayor brote de FHSR hasta ahora conocido (56); en Finlandia, el seguimiento conjunto de las fluctuaciones en las poblaciones de roedores, la dinámica de la infección por los hantavirus y la epidemiología de las enfermedades humanas ha sugerido que están ocurriendo en el sur picos sincrónicos a amplia escala en los campos de ribera, no observados previamente, resultando en cifras anuales sin precedentes en los casos de NE (36); estudios de largo término en la región central de Rusia han mostrado un incremento en las incidencias de FHSR (5). Los brotes en el Nuevo Mundo dejan suponer múltiples mecanismos de emergencia en las recientes epidemias, particularmente cambios climáticos que generan condiciones favorables para la alimentación y reproducción de los roedores. El brote de SPH del año 1993 en los Estados Unidos fue precedido por un evento de El Niño-oscilación sur, que resultó en inviernos excepcionalmente cálidos, con precipitaciones abundantes (97). En las zonas central y norte de Argentina, se considera que la acción humana ligada a las prácticas de agricultura que conllevan fragmentación de los hábitats naturales desempeña un papel importante como factor de emergencia en las enfermedades transmitidas por roedores (25).

Se piensa que el cambio ambiental acelerará la aparición de enfermedades infecciosas mediante el incremento de los riesgos de exposición a diferentes patógenos (32). Para que se produzca la emergencia de una enfermedad, las alteraciones ambientales deben producirse a una suficiente escala espacial. En los ambientes modificados, cada población huésped tendría la posibilidad de aumentar en densidad de manera continua, más que en el ambiente natural donde la diversidad de especies y la complejidad del paisaje reducen las posibilidades de dominancia.

Existen pruebas empíricas que indican que el incremento de la densidad aumenta el agrupamiento y la conectividad de los individuos, lo que a su vez aumenta las probabilidades de transmisión de los agentes microbianos (4, 8). De esta manera, aumenta la prevalencia de infección en la población de reservorios, incrementando el riesgo de infección en los humanos y de dispersión de la enfermedad. Sin embargo, debe aclararse que si bien son múltiples los factores de emergencia que se han sugerido, ninguna de las hipótesis elaboradas ha sido probada en el terreno, fundamentalmente porque se requieren estudios interdisciplinarios a largo plazo.

Por otra parte, se han observado diferencias clínicas y epidemiológicas entre diferentes períodos y regiones de Eurasia y de las Américas (27, 70, 97). Estas diferencias incluyen: amplias variaciones en las tasas de letalidad (entre 1% y 15% para los hantavirus del Viejo Mundo y entre 10% y 50% para los del Nuevo Mundo), con divergencias geográficas y también temporales para una misma zona; divergencias en el espectro clínico, con referencias a un mayor grado de compromiso renal, hemorrágico o pulmonar y con descripción de formas atípicas; tasas variables de seroprevalencia, desde un 1% en Alemania, Estados Unidos de América y algunas regiones de Argentina, hasta un 40% en áreas de Suecia o en aborígenes del Gran Chaco en Paraguay; posibilidad de transmisión interhumana, como se comprobó en el brote del Sur Andino Argentino de 1996; diferentes tasas de ataques en niños, etc. La diferencia más

notable es la posibilidad de transmisión interhumana. Hasta la fecha, el brote de El Bolsón-Bariloche en el Sur Andino Argentino de 1996, debido al virus AND, es la única situación conocida donde hay pruebas concluyentes de su ocurrencia, si bien la transmisión de persona a persona también ha sido sospechada en otros casos agrupados en Argentina, Chile y Brasil. No se ha comprobado ningún caso de transmisión interhumana en Europa y Asia para los hantavirus del Viejo Mundo ni en los Estados Unidos de América para el virus SN. No se puede anticipar si éste es un hallazgo aislado y excepcional asociado al virus AND o si podría tratarse de un fenómeno más generalizado. Las observaciones actuales tienden a favorecer la primera hipótesis, pero sólo un cuidadoso seguimiento de los casos y la integración de estudios clínicos, epidemiológicos, virológicos, moleculares y ecológicos podrán eventualmente aclarar este punto. De cualquier forma, este episodio aislado indica la necesidad de una estricta adherencia a las normas de bioseguridad cuando se asista a estos pacientes, incluyendo precauciones respiratorias adicionales siempre que sea indicado. Para las otras diferencias observadas, se han elaborado explicaciones tales como divergencias en la vigilancia realizada; en la virulencia o patogenicidad de los virus; relaciones probables con factores del huésped y/o factores ecológico-demográficos. Como paradigma dentro de las infecciones emergentes, estos interrogantes deben ser especialmente enfocados en las investigaciones futuras si se desea disminuir el impacto de estas enfermedades en la salud pública. ■

Emerging viral zoonoses: hantavirus infections

D.A.M. Enria & S.C. Levis

Summary

Hantaviruses are rodent-borne agents belonging to the *Bunyaviridae* family. These viruses, which are found throughout Europe, Asia and the Americas, are maintained by different species of rodents, in which they produce chronic, inapparent infections. Humans become infected through contact with urine, saliva or faeces from infected rodents, mainly via the aerosol route. In humans, clinical disease occurs in the form of two major syndromes: haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) or hantavirus pulmonary syndrome (HPS). Haemorrhagic fever with renal syndrome mainly occurs in Europe and Asia and HPS has only ever been reported in the Americas. Person-to-person transmission of hantaviruses, although uncommon, was described during an outbreak of HPS in southern Argentina. Most epidemics of HFRS and HPS occur in areas with large populations of rodents that have a relatively high prevalence of infection.

Keywords

Andes virus – Bunyaviridae – Dobrava virus – Haemorrhagic fever with renal syndrome – Hantaan virus – Hantavirus – Hantavirus pulmonary syndrome – Puumala virus – Seoul virus – Sin Nombre virus.



Zoonoses virales émergentes : les infections à hantavirus

D.A.M. Enria & S.C. Levis

Résumé

Les hantavirus sont des agents appartenant à la famille des *Bunyaviridae* transmis par les rongeurs. Ils connaissent une large distribution en Europe, en Asie et en Amérique, du Nord comme du Sud. Ils demeurent dans la nature, infectant diverses espèces de rongeurs chez qui ils provoquent des infections chroniques asymptomatiques. Les humains sont infectés par contact avec l'urine, la salive ou les déchets fécaux de rongeurs infectés, principalement par inhalation. La maladie clinique se manifeste à travers deux grands syndromes : la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) et le syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH). Les FHSR sont présentes en Eurasie. Quant au SPH, il n'a été identifié que sur le continent américain. La transmission interhumaine des hantavirus a été décrite lors d'un épisode de SPH dans le sud de l'Argentine. Elle est considérée comme un événement inhabituel. Les épidémies de FHSR et de SPH apparaissent le plus souvent associées à de fortes densités de population de rongeurs présentant un taux d'infection relativement élevé.

Mots-clés

Bunyaviridae – Fièvre hémorragique avec syndrome rénal – Hantavirus – Syndrome pulmonaire à hantavirus – Virus Andes – Virus Dobrava – Virus Hantaan – Virus Puumala – Virus Séoul – Virus Sin Nombre



Bibliografía

- Alexeyev O.A., Morozov V.G., Efremov A.G. & Settergren B. (1994). – A case of haemorrhagic fever with renal syndrome complicated by spleen haemorrhage. *Scand. J. infect. Dis.*, **26**, 491.
- Alm C., Juto O., Stegmayr B., Settergren B., Wadell G., Tarnuik A. & Elgh F. (1997). – Prevalence of serum antibodies to hantaviruses in northern Sweden as measured by recombinant nucleocapsid proteins. *Scand. J. infect. Dis.*, **29** (4), 349-354.
- Alm C., Wallin K., Elgh F., Juto P., Lundkuist A., Merza M. & Tarnuik A. (1998). – Serologic evidence of hantavirus infection in wild living mouse in northern Sweden. *In Proc. 4th International Conference on HFRS and hantaviruses*, 5-7 de marzo, Atlanta, Georgia. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Atlanta, 113.
- Anderson R.M. & May R.M. (1991). – *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press, Oxford, 766 págs.
- Apekina N., Myasnikov Y., Bobylkova T., Ruchkina N., Dzagurova T., Iiyichova I., Gritsenko E., Novohatka A., Dorofeev E., Kozlova T., Bernshtein A., Demina V. & Tkachenko E. (2004). – Long term studies in Puumala and Dobrava natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Central Region of European Russia. *In VIth International Conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses*, 23-25 de junio, Seúl. The National Academy of Sciences, Seúl, 111.
- Avsic-Zupanct T., Xiao S.Y., Stojanovic R., Giglic A., van der Groen G. & LeDuc J.W. (1992). – Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J. med. Virol.*, **38**, 132-137.
- Bennett M., Lloyd G., Jones N., Brown A., Trees A.J., McCracken C., Smyth N.R., Gaskell C.J. & Gaskell R.M. (1990). – Prevalence of antibody to hantavirus in some cat populations in Britain. *Vet. Rec.*, **127** (2), 548-549.

8. Boone J., Atteson E., Villard P., McGuire K., Rowe J. & St. Jeors S. (1998). – Ecology and demography of hantavirus infections in rodent populations in the Walker River Basin of Nevada and California. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **59**, 445-451.
9. Briggiler A., Levis S., Pini N., Riera L. & Enria D. (1998). – Presentación clínica de las infecciones por hantavirus en el área central de Argentina. *Medicina (B. Aires)*, **52** (5/2), 673.
10. Brummer-Korventio M., Vaheri A., von Bonsdorff C.H., Vuorimies J., Manni T., Penttinen K., Oker-Blom N. & Laehduirta J. (1980). – Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J. infect. Dis.*, **141**, 131-134.
11. Bryan R.T., Doyle T.J., Moolenaar R.L., Pflieger A.K., Khan A.S., Ksiazek T.G. & Peters C.J. (1997). – Hantavirus pulmonary syndrome. *Semin. pediatr. infect. Dis.*, **8**, 44-49.
12. Casals J., Henderson B.E., Hoogstraal H., Johnson K.M. & Shelokoo A. (1970). – A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969. *J. infect. Dis.*, **122**, 437-453.
13. Centers for Disease Control and Prevention (1997). – Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *Morb. Mort. weekly Rep.*, **46** (RR-10), 16.
14. Chapman L.E., Mertz G., Khan A.S., Hart D.C., Peters C.J., Koster E., Ksiazek T.G., Rollin P.E., Wilson L., Baum K.F., Pavia A.T., Christerson J.C., Allen S., Rubin P.J., Goad D. & Ribavirin Study Group (1994). – Open label intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome. In Abstracts of the 34th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, H. American Society for Microbiology, Washington, DC, 111 págs.
15. Childs J.E., Korch G.W. & Smith G.A. (1985). – Geographical distribution and age related prevalence of antibody to Hantaan-like virus in rat populations of Baltimore, Maryland, USA. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **34**, 385.
16. Childs J.E., Glass G.E., Korch G.W. & LeDuc J.W. (1988). – The ecology and epizootiology of hantaviral infections in small mammal communities of Baltimore: a review and synthesis. *Bull. Soc. Vect. Ecol.*, **13**, 113-122.
17. Childs J.E., Ksiazek T.G., Spiropoulou C.F., Krebs J.W., Morzunov S., Maupin G.O., Cage K.L., Rollin P.E., Sarisky J., Ensore R.E., Frey J.K., Peter C.J. & Nichol S.T. (1994). – Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J. infect. Dis.*, **169**, 1271.
18. Chu Y.K., Rossi C., LeDuc J.W., Leett U., Schmaljohn C.S. & Dalrymple J.M. (1994). – Serological relationships among viruses in the *Hantavirus* genus, family *Bunyaviridae*. *Virology*, **198**, 196-204.
19. Chumakov M.P., Gavrilovskaya I.N. & Boko M.A. (1981). – Detection of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) virus in the lungs of bank voles *Clethrionomys glareolus* and redbacked voles *Clethrionomys rutilus* trapped in HFRS foci in the European part of USSR and serodiagnosis of this infection in man. *Arch. Virol.*, **69**, 295-300.
20. Clement J. & van der Groen G. (1987). – Acute hantavirus nephropathy in Belgium: preliminary results of a seroepidemiological study. In *Acute renal failure: advances in experimental medicine and biology* (A. Amerio & B. Coratelli, edit.). Plenum Press, Nueva York, 251-263.
21. Colavecchia S., Martínez P., Miguel S., Edelstein A., González Della Valle M., Trinchero A., Marone J., Adala R., Verzeri L., Segura E., Rabinovich D. & Padula P. (1999). – Distribución y variabilidad genética de los virus causantes de síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en la provincia de Buenos Aires. Resumen n° 153. In VI Congreso Argentino de Virología, 29-31 de agosto, Buenos Aires, 61 págs.
22. Colson P., Damoiseaux Ph. & Brisbois L. (1995). – Epidémie d'hantavirose dans l'Entre-Sambre-et-Meuse, années 1992-1993. Données cliniques et biologiques. *Acta clin. belg.*, **50**, 197.
23. Desmyter J., Johnson K.M., Deckers C., LeDuc J.W., Brasseur F. & Van Ypersele de Strihou C. (1983). – Laboratory rat associated outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan-like virus in Belgium. *Lancet*, **2**, 1445.
24. Duchin J.S., Koster F.T., Peters C.J., Simpson G.L., Tempest B., Zaki S.R., Ksiazek T.G., Rollin P.E., Nichol S., Umland E.T., Moolenaar R.W., Reef S.E., Nolte K.R., Gallaher M.M., Butler J.C., Breman R.F. & Hantavirus Study Group (1994). – Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N. Engl. J. Med.*, **330**, 949-955.
25. Enria D.A. (1998). – Emergencia de los hantavirus en las Américas y en la Argentina. *Medicina (B. Aires)*, **58** (Supl. 1), 15-18.
26. Enria D.A., Padula P., Segura E.L., Pini N., Edelstein A., Riva Posse C. & Weissenbacher M.C. (1996). – Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina: possibility of person-to-person transmission. *Medicina (B. Aires)*, **56** (6), 709-711.
27. Enria D.A., Briggiler A.M., Pini N. & Levis S. (2001). – Clinical manifestations of New World hantaviruses. In *Hantaviruses* (C.S. Schmaljohn & S.T. Nichol, edit.). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **256**, 117-134.
28. Ferrer J.F., Jonsson C., Esteban N., Galligan D., Bosombrio M.A., Peralta-Ramos M., Bharadwaj M., Torres-Martínez N., Callahan J., Segovia A. & Hjelle B. (1998). – Epidemiological features of SNV-related hantavirus infection in high prevalence Gran Chaco Indian populations. In Proc. 4th International Conference on HFRS and hantaviruses, 5-7 de marzo, Atlanta, Georgia. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Atlanta, 144.
29. French G.R., Ioulke R.S., Brand O.A., Eddy G.A., Lee H.W. & Lee P.W. (1981). – Propagation of etiologic agent of Korean hemorrhagic fever in a cultured continuous cell line of human origin. *Science*, **211**, 1046-1048.
30. Gajdusek D.C. (1953). – Acute infectious hemorrhagic fevers and mycotoxicoses in the Union of Soviet Socialist Republics. In *Medical science publication*, no. 2. United States Army Medical Service Graduate School, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, 140 págs.

31. Gajdusek D.C. (1962). – Virus hemorrhagic fevers. Special reference to hemorrhagic fever with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever). *J. Pediatr.*, **60**, 841-857.
32. Garnett G. & Holmes E. (1996). – The ecology of emerging infectious diseases. *BioScience*, **46**, 127-135.
33. Glass G.E., Childs J.E., Korch G.W. & LeDuc J.W. (1988). – Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol. Infect.*, **101**, 459.
34. Groen J., Gerding M.N., Jordans J.G., Clement J.P., Nieuwenhuijs J.H. & Osterhaus A.D. (1995). – Hantavirus infections in the Netherlands: epidemiology and disease. *Epidemiol. Infect.*, **114**, 373-383.
35. Hallin G.W., Simson S.Q., Crowell R.E., James D.S., Koster F.T., Mertz G.J. & Levy H. (1996). – Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary symptoms. *Crit. Care Med.*, **24**, 252-258.
36. Henttonen H., Kaikusalo A., Kallio E., Laakkonen J., Niemimaa J., Vapalahti O. & Vaheiri A. (2004). – Monitoring rodent fluctuations, rodent-borne viruses and hanta epidemiology in Finland. In VIth International Conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, 23-25 de junio, Seúl. The National Academy of Sciences, Seúl, 64.
37. Hooper J.W. & Li D. (2001). – Vaccines against hantaviruses. In Hantaviruses (C.S. Schmaljohn & S.T. Nichol, edit.). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **256**, 171-191.
38. Hooper J.W., Larsen T., Custer D.M. & Schmaljohn C.S. (2001). – A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology*, **289** (1), 6-14.
39. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M., Guang M.Y., Smith J.I., Wu Z.O., LeDuc J.W., Zheng Z.M., Meegan J.M., Wang Q.N., Oland D.D., Gui W.E., Gibbs P.H., Yuan G.H. & Zhang T.M. (1991). – Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. infect. Dis.*, **164**, 1119-1127.
40. Hukic M., Kurt A., Torstensson S., Lundquist A., Wiger D. & Niklasson B. (1996). – Haemorrhagic fever with renal syndrome in north-east Bosnia. *Lancet*, **347**, 56-57.
41. Iversson L.B., Travassos da Rosa A.P.A., Rosa M.D.B., Lomar A.V., Sasaki M.D.G.M. & LeDuc J.W. (1994). – Human infection by hantavirus in southern and southeastern Brazil. *Rev. Assoc. Med. Brasil*, **40** (2), 85-92.
42. Johnson A.M., Bowen M.D., Ksiazek T.G., Williams R.J., Bryan R.T., Mills J.N., Peters C.J. & Nichol S.T. (1997). – Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology*, **238**, 115-127.
43. Johnson K.M. (2001). – Hantaviruses: history and overview. In Hantaviruses (C.S. Schmaljohn & S.T. Nichol, edit.). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **256**, 1-14.
44. Kawamata J., Yamanouchi T., Dohmae K., Miyamoto H., Takahashi M., Yamanishi K., Kurata T. & Lee H.W. (1987). – Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab. Anim. Sci.*, **37**, 431.
45. Khan A.S., Spiropoulou C.S., Morzunov S., Zaki S.R., Kohn M.A., Nawas S.R., McFarland L. & Nichol S.T. (1995). – A fatal illness associated with a new hantavirus in Louisiana. *J. med. Virol.*, **46**, 281-586.
46. Khan A.S., Gavia M., Rollin P.E., Hlady W.G., Ksiazek T.G., Armstrong L.R., Greenman R., Ravkov E., Kolber M., Anapol H., Sfakianaki E.D., Nichol S.T., Peters C.J. & Khabbaz R.F. (1996). – Hantavirus pulmonary syndrome in Florida: association with the newly identified Black Creek Canal virus. *Am. J. Med.*, **100**, 46-48.
47. Khan A.S., Khabbaz R.F., Armstrong L.R., Holman R.C., Bauer S.P., Graber J., Strine T., Miller G., Reef S., Tappero J., Rollin P.E., Nichol S.T., Zaki S.R., Bryan R.T., Chapman L.E., Peters C.J. & Ksiazek T.G. (1996). – Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 U.S. cases. *J. infect. Dis.*, **173**, 1297-1303.
48. Kitano M. (1944). – A study of epidemic hemorrhagic fever. *J. Manchou. Med.*, **19**, 191-209.
49. Kitsutani P.T., Denton R.W., Fritz C.L., Murray R.A., Todd R.L., Pape W.J., Frampton J.W., Young J.C., Khan A.S., Peters C.J. & Ksiazek T.G. (1999). – Acute Sin Nombre hantavirus infection without pulmonary syndrome, United States. *Emerg. infect. Dis.*, **5** (5), 701-705.
50. Kleinknecht D. & Rollin P.E. (1992). – Hypertension after hemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephron*, **61**, 121.
51. Kontknen M.I., Puustjarvi T.J. & Lahdevirta J.K. (1995). – Intraocular pressure changes in nephropathia epidemica – a prospective study of 37 patients with acute systemic Puumala virus infection. *Ophthalmology*, **102**, 1813.
52. Korch G.W., Childs J.E., Glass G.E., Rossi C.A. & LeDuc J.W. (1989). – Serologic evidence of hantaviral infections within small mammal communities of Baltimore, Maryland: spatial and temporal patterns and host range. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **41**, 230-240.
53. Korpela H. & Lahdevirta J. (1978). – The role of small rodents and patterns of living in the epidemiology of nephropathia epidemica. *Scand. J. infect. Dis.*, **10**, 303.
54. Koster F. & Levy H. (1998). – Clinical manifestations and treatment of HPS. In Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome (H.W. Lee, Ch. Calisher & C. Schmaljohn, edit.). WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (hantaviruses), Asan Institute for Life Sciences, Seúl, 17-38.
55. Ksiazek T.G., Peters C.J., Rollin P.E., Zaki S., Nichol S., Spiropoulou C., Morzunov S., Feldmann H., Sanchez A., Khan A.S., Mahy B.W.J., Wachsmuth K. & Butler J.C. (1995). – Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **52**, 117-123.

56. Kuzman I., Puljiz I., Turcinov D., Markotic A., Turkovic B., Aleraj B., Andric Z., Petkovic D., Tutek V., Heredic B., Iskra M., Pandak N., Misetic Z., Peric L., Jelaska D., Majetic-Sekovanic M., Ledina D., Mistic-Majerus L., Radonic R. & Avsic Zupanc T. (2004). – The largest outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. In VIth International Conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, 23-25 de junio, Seúl. The National Academy of Sciences, Seúl, 59.
57. Lázaro M., Resa A., Barclay C., Calanni L., Lasala M., Padula P., Pini N. & Enria D. (2000). – Síndrome pulmonar por hantavirus en el sur andino argentino. *Medicina (B. Aires)*, **60**, 289-301.
58. Lederberg J., Shope R. & Oaks S.C. (edit.) (1992). – Emerging infectious microbial threats to health in the United States. National Academy Press, Washington, DC, 294 págs.
59. LeDuc J.W., Smith G.A. & Johnson K.M. (1984). – Hantaan-like viruses from domestic rats captured in the United States. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **33**, 992.
60. LeDuc J.W., Smith G.A., Pinheiro F.P., Vasconcelos P.F.C., Rosa E.S.T. & Maiztegui J. (1985). – Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **34**, 810-815.
61. LeDuc J.W., Smith G.A., Childs J.E., Pinheiro F.P., Maiztegui J.I., Niklasson B., Antoniadis A., Robinson D.M., Khin M., Shortridge K.E., Wooster M.T., Elwell M.R., Ilberty P.L.T., Koech D., Rosa E.S.T. & Rosen L. (1986). – Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. *Bull. WHO*, **64**, 139-144.
62. Lee H.W. (1982). – Korean hemorrhagic fever. *Prog. med. Virol.*, **28**, 96-113.
63. Lee H.W. (1996). – Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. In *The Bunyaviridae* (R.M. Elliot, edit.). Plenum Press, Nueva York, 253-267.
64. Lee H.W. & Lee P.W. (1976). – Korean hemorrhagic fever, I. Demonstration of causative antigen and antibodies. *Korean J. intern. Med.*, **19**, 371-384.
65. Lee H.W., Lee P.W. & Johnson K.M. (1978). – Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. infect. Dis.*, **137**, 298-308.
66. Lee P.W., Amyx H.W., Yanagihara R., Gajdusek D.C., Goldgarber O. & Gibbs C.J. Jr (1985). – Partial characterization of Prospect Hill virus isolated from meadow vole in the United States. *J. infect. Dis.*, **152**, 826-829.
67. Le Guenno B. & Coudrier D. (1995). – Epidemiology of hantavirus infections in France (1977-1995). In *Proc. 3rd International Conference on HFRS and hantaviruses*, 31 de mayo-3 de junio, Helsinki. Haartman Institute, University of Helsinki, 11.
68. Levis S., Morzunov S., Rowe J., Enria D., Pini N., Calderón G., Sabbatini M. & St. Jeor S. (1998). – Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J. infect. Dis.*, **177**, 529-538.
69. Li Y.L., Ruo S.L., Tong Z., Ma Q.R., Liu Z.L., Ye K.W., Zhu Z.Y., McCormick J.B., Fisher-Hoch S.P. & Xu Z.Y. (1995). – A serotypic study of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **52**, 247-251.
70. Linderholm M. & Elgh F. (2001). – Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian Continent. In *Hantaviruses* (C.S. Schmaljohn & S.T. Nichol, edit.). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **256**, 135-151.
71. Lloyd G., Bowen E.T.W., Jones N. & Pendry A. (1984). – HFRS outbreak associated with laboratory rats in UK. *Lancet*, **1**, 1175.
72. López N., Padula P., Rossi C., Lázaro M.E. & Franze-Fernandez M.T. (1996). – Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology*, **220**, 223-226.
73. López N., Padula P., Rossi C., Miguel S., Edelstein A., Ramírez E. & Franze-Fernández M.T. (1997). – Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Virus Res.*, **50**, 77-84.
74. Lundkuist A., Hukic M., Horling J., Gilljam M., Nichol S. & Niklasson B. (1997). – Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. *J. med. Virol.*, **53** (1), 51-59.
75. Luo Z.Z. (1985). – Isolation of epidemic hemorrhagic fever virus from a cat. *Chin. J. Microbiol. Immunol.*, **5**, 79-81.
76. McKee K.T. Jr, LeDuc J.W. & Peters C.J. (1990). – Hantaviruses. In *Textbook of human virology* (R.B. Belshe, edit.), 2ª edición. Mosby-Year Book Inc., St Louis, 615-632.
77. Mansilla C., Tapia M., Nolte K., Barclay C., Samengo L., Feddersen R. & Hjelle B. (1997). – Pathological findings and distribution of viral antigens in tissues of patients with fatal Andes hantavirus infection. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **57** (3), 45.
78. Markotic A., LeDuc J.W., Hlaca D., Rabatic S., Sarcevic A., Dasic G., Gagro A., Kuzman I., Barac U., Avsic-Zupanc T., Beus I. & Dekaris D. (1996). – Hantaviruses are likely threat to NATO forces in Bosnia and Herzegovina and Croatia. *Nat. Med.*, **2** (3), 269-270.
79. Mills J.N., Ksiazek T.G., Ellis B.A., Rollin P.E., Nichol S.T., Yates T.L., Gannon W.L., Levi C.E., Engelthaler D.M., Davis T., Tanda D.T., Frampton J.W., Nichol C.R., Peters C.J. & Childs J.E. (1997). – Patterns of association with host and habitat: antibody reactive with Sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **56**, 273.
80. Moolenaar R.L., Dalton C., Lipman H.B., Umland E.T., Gallaher M., Duchin J.S., Chapman L., Zaki S.R., Ksiazek T.G., Rollin P.E., Nichol S.T., Cheek J.E., Butler J.C. & Breiman R.F. (1995). – Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. *Clin. infect. Dis.*, **21**, 643-649.
81. Morse S.S. (1993). – Examining the origins of emerging viruses. In *Emerging viruses* (S.S. Morse, edit.). Oxford University Press, Oxford, 10-28.

82. Murua R., Gonzalez L.E., Gonzalez M. & Joffre Y.C. (1996). – Efectos del florecimiento del arbusto *Chusquea quila* Kunth (Poaceae) sobre la demografía de poblaciones de roedores de los bosques templados fríos del sur Chileno. *Bol. Soc. Biol. (Concepción, Chile)*, **67**, 37.
83. Mustonen J., Brummer-Korvenkontio M., Hedman K., Pasternack A., Pietilä K. & Vaheiri A. (1994). – Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases. *Scand. J. infect. Dis.*, **26**, 7.
84. Mustonen J., Vapalahti O., Entonen H., Pasternack A. & Vaheiri A. (1998). – Epidemiology of hantavirus infections in Europe. *Nephrol. Dialysis Transplant.*, **13** (11), 2729-2731.
85. Nemirov K., Andersen H.K., Leirs H., Henttonen H., Vaheiri A., Lundkuist A. & Plyusnin A. (2004). – Saaremaa hantavirus in Denmark. *J. clin. Virol.*, **30** (3), 254-257.
86. Nichol S., Spiropoulou C., Morzunov S., Rollin P., Ksiazek T.G., Feldmann H., Sanchez A., Childs G., Zaki S. & Peters C.J. (1993). – Genetic identification of a Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*, **262**, 914-917.
87. Niklasson B. & LeDuc J.W. (1984). – Isolation of the nephropathia epidemica agent in Sweden. *Lancet*, **1**, 1012-1013.
88. Niklasson B., Hellsten G. & LeDuc J. (1994). – Hemorrhagic fever with renal syndrome: a study of sequelae following nephropathia epidemica. *Arch. Virol.*, **137**, 241.
89. Niklasson B., Hornfeldt B., Lindkvist A., Björsten S. & LeDuc J. (1995). – Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **53**, 134.
90. Nowotny N. (1994). – The domestic cat: a possible transmitter of viruses from rodents to man. *Lancet*, **343**, 921.
91. Nowotny N., Weissenboeck H. & Aberle S. (1994). – Hantavirus infection in the domestic cat. *JAMA*, **272**, 1100.
92. Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1999). – Hantavirus en las Américas: guías para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. Cuadernos técnicos de la OPS, n° 47. OPS, Washington, DC, 66 págs.
93. Padula P., Edelstein A., Miguel S.D.L., López N.M., Rossi C.M. & Rabinovich R.D. (1998). – Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology*, **241**, 323-330.
94. Park S., Pyo H. & Soe J. (1989). – A clinical study of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Seoul virus infection. *Korean J. intern. Med.*, **4**, 130.
95. Peters C.J. (1998). – Hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. In *Emerging infections*, 2 (W.M. Sheld, W.A. Craig & J.M. Hughes, edit.). ASM Press, Washington, DC, 17-64.
96. Peters C.J., Simpson G.L. & Leu Y.H. (1999). – Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu. Rev. Med.*, **50**, 531-545.
97. Peters C.J., Mills J.M., Spiropoulou C., Zaki S. & Rollin P. (1999). – Hantavirus infections. In *Tropical infectious diseases, principles, pathogens, and practice* (R. Guerrant, D. Walker & D. Weller, edit.), Vol. 2. Churchill Livingstone, Inc., 1217-1235.
98. Pini N., Resa A., Laime G., Lecot G., Ksiazek T., Levis S. & Enria D. (1998). – Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg. infect. Dis.*, **4**, 85-87.
99. Pini N., Levis S., Calderón G., Ramirez J., Bravo D., Lozano E., Ripoll C., St. Jeor S., Ksiazek T.G., Barquez R.M. & Enria D. (2003). – Hantavirus infection in humans and rodents, northwestern Argentina. *Emerg. infect. Dis.*, **9** (9), 1070-1076.
100. Plyusnin A. & Morzunov S.P. (2001). – Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. In *Hantaviruses* (C.S. Schmaljohn & S.T. Nichol, edit.). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **256**, 47-75.
101. Rowe J.E., St. Jeor S.C., Riolo J., Otteson E.W., Monroe M.C., Henderson W.W., Ksiazek T.G., Rollin P.E. & Nichol S.T. (1995). – Coexistence of several novel hantaviruses in rodents indigenous to North America. *Virology*, **213**, 122-130.
102. Salazar-Bravo J., Armien B., Suzan G., Armien A., Ruedas L.A., Avila M., Zaldivar Y., Pascale J.M., García F. & Yates T.L. (2004). – Serosurvey of wild rodents for hantaviruses in Panama, 2000-2002. *J. Wildl. Dis.*, **40** (1), 103-119.
103. Schmaljohn C.S. (1998). – Hantaviruses (*Bunyaviridae*). In *Encyclopedia of virology* (R.G. Webster & A. Granoff, edit.). W.B. Saunders, Londres, 538-545.
104. Schmaljohn C.S. & Dalrymple J.M. (1983). – Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of *Bunyaviridae*. *Virology*, **131**, 482-491.
105. Schmaljohn C.S., Hasty S.E., Dalrymple J.M., LeDuc J.W., Lee H.W., von Bonsdorff C.H., Brummer-Korvenkontio M., Vaheiri A., Tsai T.F., Regnery H.L., Goldgaber D. & Lee P.W. (1985). – Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science*, **227**, 1041-1044.
106. Schmaljohn C. & Hjelle B. (1997). – Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. infect. Dis.*, **3**, 95-104.
107. Simpson S.Q. & Levy H. (1999). – Hantaviruses. In *Viral infections of the respiratory tract* (R. Dolin & P.F. Wright, edit.). M. Dekker, Nueva York, 281-306.
108. Tkachenko E., Dzagurova T., Bashkirtsev V., Morzunov S., Khaiboullina S., Gorbachkova E., Sikora I., Bogatova I., Torubarova E., Sedova N., Okulova N., Balakirev E., Filatov F. & Drozdov S. (2004). – Epidemiological features of HFRS outbreak caused by Dobrava/Belgrade virus in Central European Russia. In *VIIth International Conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses*, 23-25 de junio, Seúl. The National Academy of Sciences, Seúl, 54.

109. Toro J., Vega J., Khan A., Mills J., Padula P., Terry W., Yadón Z., Valderrama R., Ellis B., Pavletic C., Cerda R., Zaki S., Wun-Ju S., Meyer R., Tapia M., Mansilla C., Baro M., Vergara J., Concha M., Calderón G., Enria D., Peters C.J. & Ksiazek T. (1998). – An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile 1997. *Emerg. infect. Dis.*, **4** (4), 687-694.
110. Valderrama R., Vega J. & Terry W. (1998). – Community serological survey of infection by hantavirus in the XI region, Aysen, Chile. *In Proc. 4th International Conference on HFRS and hantaviruses, 5-7 de marzo, Atlanta, Georgia. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Atlanta, 155.*
111. Van der Groen G. (1985). – Haemorrhagic fever with renal syndrome: recent developments. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **65** (2), 121-135.
112. Wells R.M., Young J., Williams R.J., Armstrong L.R., Busico K., Khan A.S., Ksiazek T.G., Rollin P.E., Zaki S.R., Nichol S.T. & Peters C.J. (1997). – Hantavirus transmission in the United States. *Emerg. infect. Dis.*, **3**, 361-365.
113. Wells R.M., Sosa Stani S., Yadón Z., Enria D., Padula P., Pini N., Mills J.N., Peters C.J., Segura E.L. & Hantavirus Pulmonary Syndrome Group for Patagonia (1997). – An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg. infect. Dis.*, **3**, 171-174.
114. Wells R.M., Sosa Estani S., Yadón Z., Enria D., Padula P., Pini N., González Della Valle M., Mills J. & Peters C.J. (1998). – Seroprevalence of antibodies to hantavirus in health care workers and other residents of southern Argentina. *Clin. infect. Dis.*, **27** (4), 895-896.
115. Williams R.J., Bryan R.T., Mills J.N., Palma R.E., Vera I., Velásquez F., Baez E.M., Schmidt W.E., Figueroa R.E., Peters C.J., Zaki S.R., Khan A.S. & Ksiazek T.G. (1997). – An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **57**, 274-282.
116. Xu Z., Guo C., Wu Y., Zhang X.W. & Liu K. (1985). – Epidemiological studies of hemorrhagic fever with renal syndrome: analysis of risk factors and mode of transmission. *J. infect. Dis.*, **152**, 137.
117. Yanagihara R., Godgoaber D., Lee P.W., Amix H.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr & Svedmyr A. (1984). – Propagation of nephropathia epidemica virus in cell culture. *Lancet*, **1**, 1013.
118. Yashina L., Mishin V., Zdanovskaya N., Schmaljohn C. & Ivanov L. (2001). – A newly discovered variant of a hantavirus in *Apodemus peninsulae*, Far Eastern Russia. *Emerg. infect. Dis.*, **7** (5), 912-913.
119. Zaki S.R., Greer P.W., Coffield L.M., Goldsmith C.S., Nolte K.B., Foucar K., Feddersen R.M., Zumwalt R.E., Miller G.L., Khan A.S., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Nichol S.T., Mahi B.W.J. & Peters C.J. (1995). – Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am. J. Pathol.*, **146**, 552-579.
120. Zoller L., Faulde M., Meisel H., Ruh B., Kimming P., Schelling U., Zeier M., Kulzer P., Becker C., Roggendorf M., Bautz E.K.F., Kruger D.H. & Darai G. (1995). – Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. *Eur. J. clin. Microbiol. infect. Dis.*, **14** (4), 305-313.

