

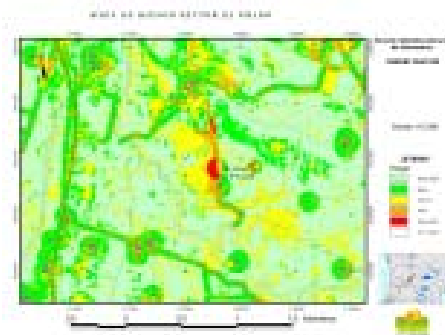
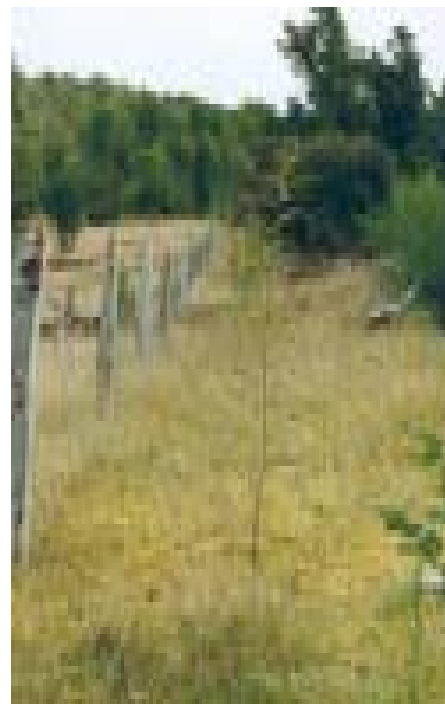
1



Hantavirus

MONOGRAFÍA de Capacitación y Difusión

*Programa Conservación
de aves rapaces y control biológico*





Programa de Conservación de Aves Rapaces y Control Biológico
Centro de Estudios Agrarios y Ambientales



Auspicio: I. Municipalidad de Corral

El objetivo de este Programa es promover la conservación de las aves rapaces de Chile mediante la implementación de dos componentes específicos: desarrollo rural y salud pública; y tres componentes transversales: investigación, educación ambiental y capacitación.

En el componente de desarrollo rural se estimula el empleo de algunas especies de rapaces como controladoras de plagas agrícolas y forestales y como recurso en iniciativas de ecoturismo. En el componente de salud pública, se enfatiza el uso de algunas especies de rapaces en el control biológico de reservorios de zoonosis graves como Hantavirus.

En los componentes transversales, tenemos una línea de investigación orientada al incremento del conocimiento biológico y ecológico de estas aves y la difusión de éste, para fundamentar el manejo para mejorar sus estados de conservación y su uso en los ámbitos de la salud y el desarrollo rural. La educación ambiental está presente en casi todas nuestras actividades y permite difundir los roles ecológicos, productivos y culturales de las rapaces, mejorando así la percepción y actitud de las comunidades rurales hacia estas aves así como su empleo como recursos didácticos en las escuelas; finalmente desarrollamos la capacitación de profesionales de diferentes sectores productivos, profesores de escuelas, líderes sociales y monitores comunitarios en las competencias de los diferentes componentes de este programa.

Más información en: <http://ceachile.cl/lechuzablanca/>

Sumario

Hantavirus
Monografías de Capacitación y Difusión N° 1 ©

CEA EDICIONES
Casilla 164. Fono-fax 63-2215846
Valdivia, Chile.
editorial@ceachile.cl
www.ceachile.cl/editorial

Valdivia, diciembre de 2011

<i>Etiología</i>	4
<i>Transmisión</i>	4
<i>Evolución de la enfermedad</i>	6
<i>Sintomatología</i>	6
<i>Diagnóstico clínico</i>	6
<i>Diagnóstico de laboratorio</i>	7
<i>Zoonosis</i>	7
<i>Prevención</i>	8
<i>Desinfección</i>	9
<i>Literatura citada</i>	10

Síndrome Córdiopulmonar por Hanta virus

Andrés Muñoz-Pedrerost

En los años cincuenta del siglo XX comenzó la preocupación en occidente por la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal, luego que afectara a miles de soldados cerca del río Hantaan en Corea. En 1978 se identificó el roedor reservorio (*Apodemus agrarius*) y en 1981 se aisló de ellos un virus de la familia Bunyaviridae al cual se denominó Virus Hantaan^{1,2}. En 1993 se identificó en los EE.UU. de Norteamérica una epidemia emergente con la sobrepoblación del roedor *Peromyscus maniculatus*, identificando en ellos un bunyavirus que se llamó Virus Sin Nombre (VSN)³ y a la enfermedad Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH). Como la principal causa de muerte es la depresión miocárdica, esta patología se

redefinió como Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH)⁴.

En Chile es una enfermedad infecciosa aguda, endémica y con brotes estacionales que está constituida por un conjunto de síntomas y signos clínicos que afecta, principalmente, a adultos sanos, en edad productiva (edad promedio de 32 años), con una rápida instalación, alta letalidad (30-35%) y sin un tratamiento específico (Fig. 1).

Características de los casos	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Total	61	55	60	55	67	39	44	61	35	61	35
Edad Promedio	31,7	31,6	36,6	32,7	32,5	31,8	34,6	36,3	32,4	32,3	40,1
Rango edad	3-67	4-76	3-83	6-95	3-74	7-81	6-96	6-79	6-84	6-84	3-73
	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %
Total Fallecidos	38 37	19 29	18 30	18 32	21 31	17 44	16 34	8 20	10 29	22 36	13 37
* Hasta la semana 30											
** Incluye casos retrospectivos desde 1995											

Figura 1: Resumen de casos confirmados por año y tasa de letalidad (MINSAL 2011).

¹Médico Veterinario, magister en ecología y doctor en Ciencias Ambientales. Es profesor de manejo de vida silvestre en la Escuela de Ciencias Ambientales en la Universidad Católica de Temuco. Investigador del Centro de Estudios Agrarios y Ambientales CEA y coordinador del Programa de Conservación de Aves Rapaces y Control Biológico.

La mayoría de los casos se presentan entre noviembre y abril (Fig. 2). Se han registrado 664 casos desde 1975 a julio de 2010⁵. Entre los años 1998 y 2008 se han documentado en promedio, 54 casos anuales, con un rango de 26 casos en 1999 y 81 casos en el año 2001.

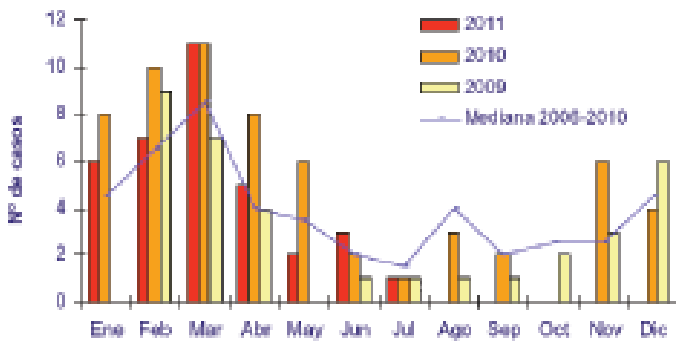


Figura 2: Casos confirmados de síndrome cardiopulmonar por hantavirus según mes de ocurrencia en Chile, entre 2009 y 2011 hasta la semana 30 (MINSAL 2011).

Su distribución geográfica abarca desde las regiones de Valparaíso a Aysen (considérese que el reservorio llega hasta la región de Magallanes⁶) la mayoría de ellos al sur de la región del Biobío, afectando predominantemente al sexo masculino (71%) (Fig. 3). La letalidad disminuyó desde un 60% en 1995 a un 30% en 2005, manteniéndose sin grandes variaciones a la fecha^{5,7,8}.

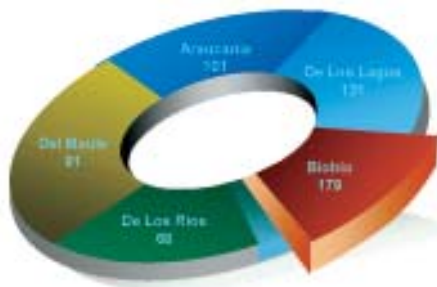


Figura 3: Casos confirmados de síndrome cardiopulmonar por hantavirus según región de Chile (sobre información de MINSAL 2011).

Etiología

El SCPH es causado por un virus del género Hantavirus, familia Bunyaviridae, cuyo genoma viral está compuesto por tres segmentos que codifican para la transcriptasa viral, glicoproteínas de cubierta viral y proteínas nucleocapsulares. Morfológicamente, se presenta como partículas esféricas o irregulares de 80 a 120 nm de diámetro⁹ (Fig. 4). Los hantavirus tienen gran capacidad de mutar y el género Hantavirus está representado por a lo menos 20 diferentes clases de virus desde Canadá a Chile y Argentina^{10,11}. Cada uno está asociado principalmente a un huésped específico del área geográfica donde el virus es caracterizado, pese a que también puede haber transmisión de infecciones a otras especies de roedores¹².

En Chile se ha identificado el serotipo Andes cepa Sout, que también está presente en el sur de Argentina^{13,14}.



Figura 4: Diagrama del virus hanta.

Transmisión

En reservorio es el ratón de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*) donde el virus se replica en el endotelio pulmonar, cardíaco y renal, el animal no enferma ni desarrolla mecanismos inflamatorios y elimina el virus a través de su saliva, orina y fecas por el resto de su vida⁴.

Pese a que el virus es destruido por la luz ultravioleta, logra permanecer en partículas disecadas las que pueden convertirse en aerosoles inadvertidos por el ser humano al desarrollar actividades laborales, domésticas o recreativas, e infectarlo, como asimismo a otros roedores^{2,8}. El MINSAL describe también la inoculación directa a través de la mucosa conjuntival, nasal o bucal mediante el contacto con manos contaminadas o excepcionalmente por la ingestión de alimentos o agua conta-



Figura 5: Vías de transmisión del virus hanta (cepa Andes).

minados con orina, heces o saliva del roedor infectado. Puede además ser transmitida por manipulación o mordeduras de roedores o de persona a persona (Fig. 5 y 6). No hay evidencia que los gatos o perros transmitan la enfermedad a los seres humanos.

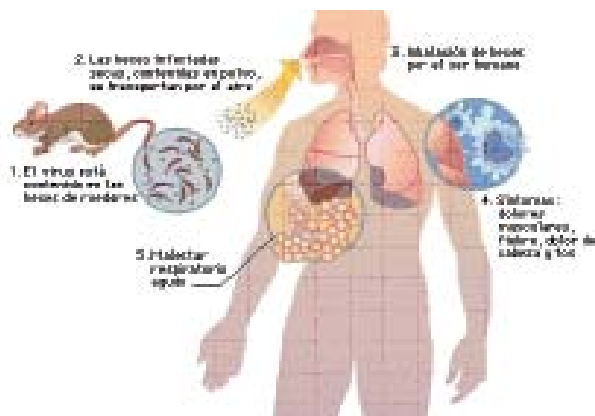


Figura 6: Vías de ingreso del virus hanta y principales síntomas del SCPH.

Se ha documentado el caso de un investigador que tras ser mordido por un ratón de cola larga *Oligorizomys longicaudatus* en Nahuelbuta presentó los primeros sín-

tomos 13 días más tarde y que finalmente se recuperó¹⁵.

La transmisión del virus persona a persona ha sido descrita sólo para el Virus Andes (en Argentina y Chile) pero no para el Virus Sin Nombre^{16,17,18,19,16,17,18,19}. De hecho el virus Andes es el primer hantavirus en el mundo asociado a una enfermedad pulmonar transmitida persona a persona¹⁷. En Chile representa el 17% de los casos²⁰ y se sugiere que, aquellos casos que ocurren mediante un intervalo de dos o más semanas, son probablemente ocasionado por transmisión de persona a persona, más que a partir de una fuente ambiental²⁰. El riesgo global de la ocurrencia de un segundo caso por transmisión humano-humano en un grupo familiar es de 3,4%. Este riesgo, entre los contactos cercanos de un caso índice fue diez veces mayor (17%) en las parejas sexuales que el de otros individuos que vivían bajo el mismo techo (1,7%)²¹. Por otro lado la existencia de conglomerados en que haya niños como casos adicionales y que no haya habido una fuente clara de exposición ambiental sugiere que la vía de contagio pueda corresponder a una transmisión persona a persona^{16,19,20}.

El virus parece transmitirse durante la fase prodrómica cuando ha ocurrido un contacto estrecho y prolongado (e. g., con saliva o secreciones respiratorias) entre los casos índices y sus contactos^{18,21}. Estudios en Argentina han mostrado, además de las evidencias epidemiológicas, evidencias de virología molecular que

sostienen la transmisión persona a persona^{17,18,22}. El virus Andes puede producir la muerte en hamsters, los que desarrollan una enfermedad similar a la del humano²³, a diferencia de otros hantavirus, y posiblemente esto sea un factor clave en la transmisión humano-humano.

Evolución de la enfermedad

La enfermedad evoluciona en tres fases: (a) período de incubación, (b) fase inicial y (c) fase de compromiso respiratorio.

(a) *Período de incubación*: sin síntomas, el virus ingresa principalmente por el epitelio de las vías respiratorias, punto de partida del ciclo infeccioso²⁴. El período de incubación se estima entre 7 a 39 días registrándose casos hasta los 40-45 días después de la exposición^{8,25}.

(b) *Fase inicial*: El principal daño del SCPH es la disfunción vascular que regula la permeabilidad vascular y la función de las plaquetas²⁶. El rol de la respuesta inmune celular es paradójico, por un lado los virus infectan las células sin causar daño directo pero desencadenando una respuesta inmune²⁷ y por otro lado, la respuesta inmune celular también parece ser importante para la protección y eliminación de la infección viral. Aparecen los primeros síntomas (e.g., fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares y dolor de huesos).

(c) *Fase de compromiso respiratorio*: la persona se agrava rápidamente, con complicaciones de corazón y pulmones que llevan a una insuficiencia respiratoria en pocas horas.



Figura 7: Fases de la enfermedad.

Sintomatología

Luego de una fase inicial de replicación en el sistema respiratorio, el virus se disemina a través del sistema circulatorio por todo el organismo, causando una infección generalizada, con compromiso de los diferentes órganos y musculatura⁸. De acuerdo a la definición del Ministerio de Salud (MINSAL) los casos sospechosos de SCPH corresponden a *todos aquellos individuos que presenten un cuadro febril con temperatura superior a 38,3°C, con mialgias, cefaleas, acompañado o no de síntomas gastrointestinales, que presenta una radiografía de tórax con infiltrado intersticial uni o bilateral o un hemograma con trombocitopenia, recuento de glóbulos blancos con desviación a la izquierda, inmunoblastos mayor a 10% (linfocitos atípicos) y/o hemoconcentración y que además, tiene el antecedente de situaciones de riesgo como la exposición a roedores silvestres dentro de las seis semanas previas al inicio de los síntomas o cuando presenta un cuadro de distress respiratorio (SDRA) sin causa aparente, que aparece en una persona previamente sana o todo cuadro respiratorio inexplicable, con resultado de muerte y cuya autopsia demuestre un edema pulmonar no cardiogénico sin una causa específica e identificable por las técnicas rutinarias de laboratorio.*

Diagnóstico clínico

La infección por hantavirus puede manifestarse con síntomas mínimos o ausentes, hasta insuficiencia respiratoria grave y progresiva o SCPH. Este último posee síntomas prodrómicos consistentes en cefalea, fiebre y mialgias; luego sobreviene una fase cardiopulmonar con edema pulmonar agudo, taquicardia, taquipnea y escasos hallazgos en la radiografía de tórax. Los casos graves cursan además con depresión miocárdica e hipotensión arterial⁵. El punto crítico es sobrevivir al colapso cardiorespiratorio producto del paso de plasma a los alvéolos⁴.

Las mayores alteraciones de laboratorio son hemoconcentración, trombocitopenia, leucocitosis y presencia de inmunoblastos. La confirmación diagnóstica se realiza con estudios serológicos (anticuerpos IgM e IgG específicos contra hantavirus), detección de material genético viral mediante RPC y técnicas de inmunohistoquímica contra antígenos virales en tejidos^{8,28}.

Los síntomas claves para sospechar son²⁰, en orden de frecuencia:

- ◆ *fiebre y compromiso digestivo* (e.g., náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea),
- ◆ *cefalea y mialgias*,
- ◆ *compromiso respiratorio* leve en la etapa inicial, pudiendo empeorar drásticamente en horas.

Como apoyo de laboratorio, la disponibilidad de un hemograma completo con recuento de plaquetas y observación de la morfología de inmunoblastos de los leucocitos es comentado en la literatura médica como de gran ayuda. La hemoconcentración, expresada en un hematocrito elevado, se observa con frecuencia, especialmente en los casos graves, pero este fenómeno ocurre tardíamente, coincidiendo con la etapa de compromiso pulmonar, y no constituye un marcador precoz para el diagnóstico, pero sí un indicador importante del pronóstico de la enfermedad.

La bibliografía revisada²⁰ recomienda usar como herramienta inicial en la evaluación de los pacientes con sospecha de SCPH la presencia de cuatro de cinco elementos alterados en el hemograma:

- ◆ *trombocitopenia*,
- ◆ *mielocitosis*,
- ◆ *hemoconcentración*,
- ◆ *ausencia de granulación tóxica en neutrófilos* y
- ◆ *más de 10% de linfocitos con morfología de inmunoblastos*.

Estos hallazgos tienen una sensibilidad de 96% y una especificidad del 99% para SCPH, lo que puede entonces mejorar el ingreso precoz de estos pacientes a unidades de cuidados intensivos²⁹.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico serológico de laboratorio consiste en la detección de IgM mediante el test de ELISA de captura, con antígeno de virus Laguna Negra y/o con nucleoproteína recombinante de virus Andes. La detección de IgG se realiza mediante la prueba de ELISA directa, con antígeno de nucleoproteína recombinante de virus Sin Nombre y/o de virus Andes. La detección de IgM en la sangre permite confirmar un caso de Infección por Hantavirus. La técnica de RT-PCR para la detección del ARN viral, se usa en muestras de sangre de pacientes o tejidos de personas fallecidas. Se reserva para casos sospechosos sin confirmación serológica, o pacientes fallecidos con evolución menor de 24 horas. En estos casos se detecta el gen nucleoproteína virus Andes (ISP). Este diagnóstico se realiza en el Instituto de Salud Pública en Santiago de Chile que recibe muestras en horario y días continuados y respuesta en 24 a 72 horas hábiles, como máximo (ISP).

El diagnóstico mediante inmunohistoquímica es una detección de antígenos virales en células infectadas del tejido pulmonar. Esta técnica la realiza el CDC de Atlanta (EE.UU.) y sólo se utiliza para casos de estudios retrospectivos donde sólo se dispone de tejidos fijados en formalina.

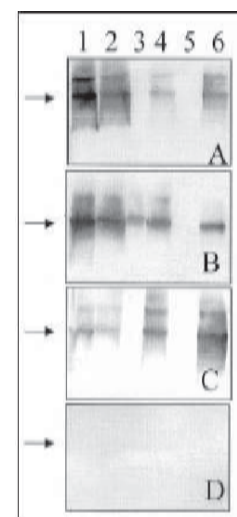


Figura 8: Test de Elisa, A, B y C positivo D= negativo

Zoonosis y especificidad del reservorio

En una *zoonosis* los patógenos que causan enfermedad tienen, en general como *reservorio* un animal silvestre usualmente asintomático (ratón de cola larga), del cual el patógeno (virus hanta) puede ser transmitido por las *vías de transmisión* (saliva, orina y/o fecas) a los *huéspedes susceptibles* (humanos)³⁰.

Las zoonosis tienen nidalidad, esto es la habilidad de mantener un foco dinámico y permanente de circula-



Figura 9: Factores que intervienen en la transmisión de una enfermedad zoonótica como el SCPH.

ción del patógeno en animales en un ambiente geográfico determinado. Implícito en estos conceptos está el hecho que cualquier factor que tenga la capacidad de alterar el hábitat del reservorio silvestre de una zoonosis, tiene el potencial de alterar su nidalidad, modificando de esta manera la *epidemiología* de la zoonosis³¹. La mayor parte de los cambios que modifican los equilibrios dinámicos de los reservorios animales silvestres de patógenos con potencial zoonótico son antropogénicos^{31,32,33}. Estas consideraciones deben ser aplicadas al SCPH para comprender su ocurrencia.

Los Bunyaviridae causan zoonosis que se asocian estrechamente a los roedores de la Familia Muridae y en América a los roedores de la subfamilia Sigmodontinae. Al parecer, existiría coevolución de virus y roedores reservorios de manera que usualmente cada virus está asociado a una especie de roedor^{26,34,35}. De este modo la distribución geográfica del roedor reservorio determina la distribución del virus e ilustra la enfermedad en los humanos³⁶. Esto explica la existencia de un solo reservorio en Chile, aunque otras especies de roedores sigmodontinos podrían servir de huéspedes vectores del virus. En Chile el reservorio es el ratón de cola larga *Oligorizomys longicaudatus* (su historia natural se verá más adelante), aunque se han encontrado animales serológicamente positivos al virus Andes Sout en especies que coexisten con el reservorio en los mismos hábitats como son Akodontinae y Phyllotynae³³, incluso roedores introducidos como guarén *Rattus norvegicus* (comuna de Melipilla)³⁸. Se lo-

gró infectar experimentalmente ejemplares de laucha olivácea *Abrothrix olivaceus* los que, a su vez, no han podido infectar a otros, lo que confirmaría la especificidad de cada virus con su huésped³⁹.



Figura 10: Ratón de cola larga *Oligorizomys longicaudatus*, reservorio de la cepa Andes de hanta virus.

Prevención

Una de las actividades más importantes es evitar el ingreso del roedor reservorio a los lugares cerrados, tales como cabañas y casas desocupadas, bodegas, galpones, etc. donde los roedores expulsan virus a través de su saliva, orina y fecas, los que permanecen viables hasta por unos siete días, según las condiciones ambientales y posiblemente de penetración de la luz del sol⁴⁰.

También se ha demostrado que cuando los roedores son removidos de una vivienda y no se previene el nuevo ingreso, es inmediatamente reocupada por otro grupo de roedores, que busca estos espacios cerrados y no ocupados para escapar del frío, eventualmente para anidar y proveerse de alimento almacenado (e.g., cereales)⁴¹. De este modo concurrir a estos espacios cerrados y no ocupados son el mayor riesgo de infección para el ser humano⁴².

Los prevencionistas deben adiestrarse en la predicción de los aumentos en las densidades de poblaciones de roedores reservorios por eventos cíclicos⁴³ los que en Chile obedecen principalmente a dos factores:

- (a) El fenómeno de El Niño que altera las condiciones climatológicas que afectan la oferta de alimento (vegetales) para los roedores⁴⁴ y
- (b) el florecimiento cíclico de la quila (*Chusquea* spp.) con efecto similar al aumentar la oferta de semillas^{45,46}.

El primero es más relevante en el norte y centro de Chile y el segundo en el sur.

Otro elemento a tener en consideración es la modificación de los ecosistemas. En el sur de Chile la fragmentación del bosque nativo induce a la invasión de quila (*Chusquea* spp.), tanto en los bordes del bosque como en su interior, lo que ofrece un mejoramiento del hábitat para el ratón de cola larga. La periferia de muchos pueblos y localidades semirurales, incluso ciudades, presenta hábitat con abundancia de quila y por consiguiente con poblaciones del roedor, como es el caso en muchas zonas de la comuna de Corral (Fig. 11). Más adelante véanse detalles en la historia natural del reservorio.

Estos factores (espacios cerrados no ocupados, fenómeno El Niño, florecimiento de la quila y fragmentación de bosques) son *factores de riesgo* que sumados a otros (seroprevalencia de roedores y casos humanos) permitirían construir mapas de riesgo para hantavirus⁴⁷ como se verá más adelante.



Figura 11: Matorral con quila en sectores de La Aguada, Corral.

Desinfección

El virus es inactivado por acción del calor, detergentes, radiación ultra violeta, solventes orgánicos y soluciones de hipoclorito⁴⁸. Los agentes desinfectantes efectivos son los fabricados en base a fenoles, compuestos de amonio cuaternario, e hipoclorito⁴⁹. También se puede preparar una solución casera de cloro para uso inmediato, 2 cucharadas soperas de cloro en 5 litros de agua. Se debe tener cuidado con la manipulación ya que mancha irremediablemente la ropa, se deben usar guantes de látex y considerar que la mezcla solo sirve fresca.

Antes de limpiar espacios cerrados, ingrese con unas antiparras en los ojos (para proteger su mucosa ocular), en apnea (sin respirar) y abra rápidamente puertas y ventanas y salga al exterior. Deje ventilar por al menos media hora. Nunca barra antes de ventilar y ojalá desinfectar previamente. Para limpiar espacios con mucha suciedad y polvo puede usar una bomba de espalda para nebulizar el ambiente con la solución de cloro que ya se mencionó. Si hay fecas de roedores o roedores muertos no ingrese a la habitación o salga rápidamente de ella y comuníquese con su autoridad sanitaria.

Si se retira basura o material del interior de recintos sospechosos (que han estado desocupados y cerrados por semanas o meses) desinfecte con la mezcla indicada o bien quémela. Si no puede hacer esto deposítelo en bolsas plásticas dobles y rocíelas con la mezcla de cloro. Debe hacerse esta limpieza con un traje desechable, que debe desinfectarse inmediatamente después de usado, o bien con un buzo que debe lavarse de inmediato con detergente. Lave cuidadosamente los guantes y luego sus manos con abundante jabón. Quién efectúa estas tareas debe estar atento por los siguientes 45 días y si presenta los síntomas indicados debe concurrir de inmediato a un centro asistencial y declarar los hechos.

Si encuentra un roedor muerto rocíelo con abundante solución de cloro, usando guantes de látex deposítelo en una bolsa plástica doble, rocíe la bolsa por fuera con abundante solución de cloro y entiérrela lo más profundo posible o bien quémela. Los alrededores de donde encontró el ratón también deben ser rociados con desinfectante.

Los muebles y las alfombras deben ser desinfectados con un detergente o champú comercial. La ropa de cama potencialmente contaminada lávela con agua caliente y detergente. Lo que no se pueda desinfectar, como libros, cuadros, etc. déjelos al sol por varias horas o en un área libre de ratones por una semana.

LITERATURA CITADA

1. SMADEL J (1953) Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health* 43: 1327-30.
2. LEE H, P LEE, L BAEK, C SONG & I SEONG (1981) Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Am J Trop Med Hyg* 30: 1106-12.
3. NICHOL ST, CF SPIROPOULOU, S MORZUNOV, PE ROLLIN, TG KSIAZEK, H FELDMANN et al. (1993) Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262: 914-7.
4. CASTILLO C & G OSSA (2002) Síndrome pulmonar por hantavirus Andes en Chile. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* 18(1):
5. GUZMÁN P, O TAPIA, M VILLASECA, J ARAYA, L ANTONIO, B LEE et al. (2010) Hallazgos morfológicos en casos fatales de síndrome cardiopulmonar por hantavirus: Estudio de 7 autopsias. *Revista Chilena de Infectología*: 27(5): 398-405.
6. BELMAR-LUCERO S, P GODOY, M FERRÉS, P VIAL & RE PALMA (2009) Range expansion of *Oligoryzomys longicaudatus* (Rodentia, Sigmodontinae) in Patagonian Chile, and first record of Hantavirus in the region. *Revista Chilena de Historia Natural* 82: 265-275.
7. MINSAL (2011)
8. SOTOMAYOR V, A OLEA & M LABRAÑA (2007) Diagnostic and treatment of cardiopulmonary syndrome. *Revista Chilena de Infectología* 26 (1):68-86.
9. MEISSNER J, J ROWE, M BORUCKI & S ST JEOR (2002) Complete nucleotide sequence of a Chilean hantavirus. *Virus Res* 89: 131-43.
10. MERTZ GJ, BL HJELLE & RT BRYAN (1997) Hantavirus infection. *Adv Intern Med* 42, 369-421.
11. ROSSI C & T KSIAZEK (1999) Virus detection and identification with serological tests. 2. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In: Lee HW, Calisher C, Schmaljohn C (eds). *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome*. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul, Korea, Pp 87-91.
12. HJELLE B & T YATES (2001) Modeling hantavirus maintenance and transmisión in rodent communities. *Curr Top Microbiol Immunol* 256, 77-90.
13. LEVIS S, SP MORZUNOW, JE ROWE, D ENRIA, N PINI, G CALDERON & M SABATTINI (1998) Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 177: 529-38.
14. GALENO H, J MORA, F VILLAGRA, J FERNÁNDEZ, J HERNÁNDEZ, G MERTZ & G RAMÍREZ (2002) First Human Isolate of Hantavirus (Andes virus) in the Americas. *Emerging Infectious Diseases* 8 (7): 657-61.
15. MERINO C, A ARIAS & C CASTILLO (2002) Primer caso de síndrome cardiopulmonar por hantavirus secundario a mordedura de ratón. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* 18(3): 199-205.
16. VITEK CR, RF BREIMAN, TG KSIAZEK, PE ROLLIN, JC MCLAUGHLIN, ET UMLAND, et al. (1996) Evidence against person-to-person transmission of hantavirus to health care workers. *Clin Infect Dis* 22 (5): 824-6.
17. PADULA PJ, A EDELSTEIN, SD MIGUEL, NM LÓPEZ, CM ROSS & RD RABINOVICH (1998) Hantavirus Pulmonary Syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* (2): 323-30.
18. MARTÍNEZ VP, BELLOMO CM, SAN JUAN J, PINNA DM, FORLENZA R, EIDER M, et al. (2005) Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis*. 11 (12): 1848-53.
19. LÁZARO ME, GE CANTONI, LM CALANNI, AJ RESA, ER HERRERO, MA IACONO, et al. (2007) Clusters of hantavirus infection, Southern Argentina. *Emerg Infect Dis* 13 (1): 104-10.
20. FERRÉS M, C SANDOVAL, I DELGADO, V SOTOMAYOR, A OLEA & P VIAL (2010) Hantaviriosis: Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes pediátricos en Chile. *Revista Chilena de Infectología* 27(1): 52-59.
21. FERRÉS M, VIAL P, MARCO C, YÁÑEZ L, GODOY P, CASTILLO C, et al. (2007) Prospective evaluation of household contacts of persons with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in Chile. *J Infec Dis* 195 (11): 1563-71. Epub 2007 Apr 16.
22. PINNA DM, VD MARTÍNEZ, CM BELLOMO, C LÓPEZ & P PADULA (2004) New epidemiologic and molecular evidence of person to person transmission of hantavirus Andes Sout. *Medicina (B Aires)* 2004; 64 (1): 43-6.
23. HOOPER JW, T LARSEN, DM CUSTER & CS SCHMALJOHN (2001) A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology*. 289:6-14.
24. LÓPEZ N, PADULA P, ROSSI C, MIGUEL S, EDELSTEIN A, RAMÍREZ E, et al. (1997) Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Virus Res* 50 (1): 77-84.
25. VIAL PA, F VALDIVIESO, G MERTZ, C CASTILLO, E BELMAR, I DELGADO, et al. (2006) Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis*; 12 (8): 1271-3.
26. McCAUGHEY C, & CA HART (2000) Hantaviruses. *J. Med. Microbiol.* 49:587-589.
27. KANERVA M, J MUSTONEN, A VAHERI (1998) Pathogenesis of Puumala and other hantavirus infections. *Rev. Med. Virol.* 8: 67-86.
28. JONSSON C, J HOOPER & G MERTZ (2008) Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res* 78: 162-9.
29. KOSTER F, K FOUCAR, B HJELLE, A SCOTT, Y CHONG, R LARSON R, et al. (2001) Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear review. *Am J Clin Pathol* 116 (5): 665-72.
30. COLLINGE SK & C RAY (2006) *Disease Ecology. Community Structure and Pathogen Dynamics*. Oxford University Press, 2006.
31. CABELLO C & CABELLO F (2008) Zoonosis con reservorios silvestres: Amenazas a la salud pública y a la economía. *Rev. méd. Chile* 136(3): 385-393.

32. WEISS RA (2001) The Leeuwenhoek lectura 2001. Animal origins of human infectious diseases. *Phil Trans R Soc Lond B*; 356: 957-964.
33. BENGIS RG, FA LEIGHTON, JR FISCHER, M ARTOIS, T MÓRNER & CM TATE (2004) The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 23: 497-511.
34. SPOTORNO A, RE PALMA & J VALLADARES (2000) Biología de roedores reservorios de Hantavirus en Chile. *Revista Chilena de Infectología* 17: 197-210.
35. SCHMALJOHN C & B HJELLE (1997) Hantaviruses: A Global Disease Problem. *Emerg Infect Dis* 3: 95-104.
36. HART CA & M BENNETT (1999) Hantavirus infection: epidemiology and pathogenesis. *Microbes and Infection*. 1: 1229-1237.
37. PABLETIC C (2000) HantaVirus: su distribución geográfica entre los roedores silvestres de Chile. *Revista Chilena de Infectología* 17: 186-196.
38. FERNÁNDEZ J, E VILLAGRAB, V YUNGB, J TOGNARELLIA, P ARAYAA, J MORAB, PE CATTANC & E RAMÍREZ (2008) Identificación de Hantavirus Andes en *Rattus norvegicus*. *Archivos de Medicina Veterinaria* 40(3): 295-298.
39. PADULA P, R FIGUEROA, M NAVARRETE, E PIZARRO, R CADIZ, C BELLOMO, C JOFRE, L ZAROR, E RODRÍGUEZ, & R. MURÚA (2004) Transmission Study of Andes Hantavirus Infection in Wild Sigmodontine Rodents. *Journal of Virology* 78 (21): 11972-11979
40. SCHMALJOHN C, J HUGGINS & CH CALISHER (1999) Laboratory and field safety. In: Lee HW, Calisher CH, Schmaljohn C, eds. *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome:192-198*. Seoul, Korea: WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantaviruses), Asan Institute for Life Sciences.
41. DOUGLASS RJ, AJ KUENSI, CY WILLIAMS, SJ DOUGLASS & JN MILLS (2003) Removing deer mice from buildings and the risk for human exposure to Sin Nombre virus. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 390-392.
42. HJELLE B, GE GLASS (2000) Outbreak of Hantavirus infection in the Four Corner Region of the United States in the Wake of the 1997-1998 El Niño-Southern Oscillation. *J. Infect. Dis.* 181: 1569-1573.
43. ENGELTHALER DM, DG MOSLEY, JE CHEEK, CE.LEVY, KK KOMATSU, P ETTESTAD, T DAVIS, TT DALE, L MILLER, JW FRAMPTON, R PORTER & RT BRYAN (1999) Climatic and environmental patterns associated with Hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners Region, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 5: 87-94.
44. JAKSIC FM (2001) Ecological effects of El Niño in terrestrial ecosystems of western South America. *Ecography*. 24:241-250.
45. GALLARDO M & C MERCADO (1999) Mast seeding of bamboo shrubs and mouse outbreaks in southern Chile. *Mastozología Neotropical*; 6(2):103-111.
46. JAKSIC F & MLIMA (2003) Myths and facts on ratadas: Bamboo blooms, rainfall peaks and rodent outbreaks in South America *Austral Ecology* 28 237-251.
47. MUÑOZ-PEDREROS (2007) Mapas de riesgo para Hantavirus en el Parque Nacional Conguillío, sur de Chile. *Revista Chilena de Historia Natural*. 80: 363-379
48. KRAUS A, C PRIEMER, H HEIDER, D KRÜGER & R ULRICH (2005) Inactivation of hantavirus-containing samples for subsequent investigations outside biosafety level 3 facilities. *Intervirology* 48: 255-61.
49. MILLS JN, A CORNELI, JC YOUNG, LE GARRISON, AS KHAN & TG KSIAZEK (2002) Hantavirus Pulmonary Síndrome. United States: Updated Recommendations for Risk Reduction. Recommendations and Reports. CDC. 51(RR09): 1-12. En: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5109a1.htm>