

Seroprevalencia de hantavirus en roedores y casos humanos en el sur de la Argentina

Hantavirus seroprevalence in rodents and human cases in southern Argentina

Edmundo Larrieu

Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de la Pampa
Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro
Laprida 240 (8500) Viedma, Argentina
elarrieu@salud.rionegro.gov.ar

Eduardo Herrero

Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro

Mariela Garcia Cachau

Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de la Pampa

Jose Luis Labanchi

Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro

Sergio Mancini

Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro

Paula Padula

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas
INEI – Anlis “Dr. C.G. Malbrán”

Gustavo Cantoni

Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro

Laura Cavagion

Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de la Pampa

Emiliano Alvarez

Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de la Pampa

Maria Bruni

Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de la Pampa

Silvina Albarracin

Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro

Odila Arellano

Secretaría de Estado de Salud
Provincia de Río Negro

Resumen

En la Provincia de Río Negro, Argentina, se presentaron casos humanos de síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en la región de la cordillera andino patagónica. El virus Andes ha sido identificado en la región, tanto en el roedor *Oligoryzomys longicaudatus* como en seres humanos, demostrándose la transmisión principalmente del roedor al hombre y la factibilidad de la transmisión de persona a persona.

El objetivo del presente trabajo es presentar nueva información sobre especies de roedores portadores de hantavirus en Argentina, su prevalencia de anticuerpos para hantavirus (período 1999-2001) y la relación del tamaño de las poblaciones de roedores y su seroprevalencia con la ocurrencia de casos humanos (período 1996-2001).

Para ello, se procedió a la colocación de 3973 trampas para captura viva de roedores, tipo sherman en seis operativos efectuados entre octubre de 1999 y mayo de 2001. Se obtuvieron muestras de sangre de los roedores las que fueron procesadas mediante enzimoimmunoensayo con antígenos elaborados a partir de virus Andes. Una síntesis de los resultados indica 397 roedores capturados, con un éxito de trampeo del 10% y una prevalencia de anticuerpos contra hantavirus del 1.0%. Se observaron importantes diferencias en las especies capturadas en cada una de las regiones. Se capturaron *O. longicaudatus* y *A. Olivaceus* seropositivos y *O. flavescens* y *C. Laucha* potencialmente portadores de hantavirus

Se registraron 6 casos humanos en el período 1993-1995 (correspondientes a estudios retrospectivos), 21 casos se notificaron en el período 1996-1998 y 6 en el período 1999-2001

Se analiza la correlación entre ocurrencia de casos humanos, seroprevalencia en roedores y éxito de trampeo.

Palabras Claves: Hantavirus. Epidemiología. Roedores. Síndrome Pulmonar.

Abstract

In the Province of Río Negro, Argentina, human cases of hantavirus pulmonary syndrome (HPS) have occurred in the region of the Patagonian Andean range. The Andes virus has been identified in the region, both in the rodent *Oligoryzomys longicaudatus* and in human beings, demonstrating mainly transmission from rodents to human and the possibility of person-to-person transmission.

The goal of this paper is to present new information on hantavirus rodent carrier species in Argentina, the prevalence of antibodies to hantavirus (1999-2001 period) and the relationship of the rodent population size and seroprevalence with the occurrence of human cases (1996-2001 period).

To this end, a total of 3,973 Sherman type traps for capturing live rodents were placed in six campaigns from October 1999 to May 2001. Rodent blood samples were obtained and processed by means of enzymeimmunoassay with antigens developed from the Andes virus. A summary of results indicates 397 captured rodents, with a 10% trapping success rate and a 1.0% prevalence of antibodies to hantavirus. Considerable differences were observed in species captured in each region. Seropositive *O. longicaudatus* and *A. olivaceus* specimens, as well as potential hantavirus *O. flavescens* and *C. laucha* carriers, were captured.

Six human cases were recorded during the 1993-1995 period (corresponding to retrospective studies), while 21 cases were reported in 1996-1998 and 6 in 1999-2001.

The correlation between occurrence of human cases, seroprevalence in rodents and trapping success is analyzed.

Key Words: Hantavirus. Epidemiology. Rodents. Pulmonary syndrome.

Introducción

El prototipo del género Hantavirus, familia Bunyanviridae, fue aislado en Corea en la década de 1970 y se denominó virus Hantaan. Desde entonces a todos los virus relacionados se les conoce como Hantavirus. Todas las enfermedades causadas por estos virus se agruparon con el nombre de Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR).

A partir de 1993 se describen una serie de muertes por neumopatía fulminante entre población indígena de la región de Four Corners (Estados norteamericanos de Nuevo México, Arizona, Colorado y Uta), identificándose como agente etiológico una nueva especie de Hantavirus denominado Virus Sin Nombre (SNV). La enfermedad, de una letalidad que alcanzó al 52%, fue designada síndrome pulmonar por hantavirus (SPH)¹.

El primer reservorio para SPH fue identificado en EEUU en 1994 y correspondió a un roedor silvestre, *Peromyscus maniculatus*². Posteriormente se han identificado otros reservorios tal como *Sigmodon hispidus*, *Oryzomys palustris* y *Peromyscus leucopus* (EEUU), *Calomys laucha* (Paraguay y Bolivia), *Oligoryzomys microtis* (Peru), *Oligoryzomys fulvescens* (Panama) y *Oligoryzomys longicaudatus* y *Oligoryzomys flavescens* (Argentina). Todos los reservorios corresponden a la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae²⁻¹².

Durante el período 1996-2001 la Dirección Nacional de Epidemiología dependiente del Ministerio de Salud de Argentina¹³ informó 374 casos, resultando las provincias más afectadas Salta (111 casos), Buenos Aires (104 casos), Jujuy (58 casos), Río Negro (27 casos), Santa Fe (20 casos), Chubut (18 casos) y Neuquen (17 casos). La letalidad alcanzó al 30%. Todos los casos han estado asociados a alguno de los cinco linajes de hantavirus Andes: AND Nort, AND Sout, AND Cent Lec, AND Cent Bs As, AND Cent Plata¹⁴.

En la Provincia de Río Negro en particular, todos los casos ocurrieron en la región de la cordillera andino patagónica, estando siempre asociados a virus Andes (linaje AND Sout) transmitido desde *Oligoryzomys*

longicaudatus infectados¹⁵ o de persona a persona^{16,17}.

Estudios sucesivos han sido efectuados en la región de la cordillera andino patagónica de esta Provincia con el objetivo de describir brotes¹⁸, evaluar factores de riesgo¹⁹, evaluar aspectos clínicos de la ocurrencia²⁰ y estimar la prevalencia de anticuerpos para hantavirus en roedores^{15,18}. En la Provincia de La Pampa, por su parte, no se han notificado casos de SPH.

Así, el objetivo del presente trabajo es presentar nueva información sobre especies de roedores portadores de hantavirus en Argentina, su prevalencia de anticuerpos para hantavirus (período 1999-2001) y la relación del tamaño de las poblaciones de roedores y su seroprevalencia con la ocurrencia de casos humanos (período 1996-2001).

Materiales y Métodos

Area de trabajo

- Con ocurrencia de casos humanos (cordillera andino patagónica):

Departamento Bariloche al oeste de la Provincia de Río Negro, Argentina, en la cordillera andino-patagónica. El clima es frío y húmedo, con isohietas de 800 mm a 1000 mm. La vegetación es frondosa, coexistiendo bosques densos con áreas con predominio de vegetación arbustiva (Rose rubiginosa, *Rubus idaneus*, etc). Los sistemas de producción agrícola incluyen hongos, frutillas, lúpulo y frutas finas.

- Sin ocurrencia de casos humanos:

Estepa patagónica: Departamentos Pilcaniyeu y San Antonio, ubicados en los extremos este y oeste respectivamente de la estepa patagónica en la Provincia de Río Negro. El clima es frío en invierno y caluroso en verano, con isohietas de 200mm a 400 mm. La vegetación es escasa, con predominio de especies arbustivas, xerófilas y un mínimo de estrato herbáceo.

Pradera pampeana: Departamentos Maracó y Trenel, al noroeste de la Provincia

de La Pampa. Su clima es templado y húmedo. La vegetación comprende tierras cultivadas con trigo, maíz y girasol, praderas para pastoreo de ganado y pequeños bosques de caldén (*Prosopis caldenia*).

Trabajo de campo

Se procedió a la captura de roedores mediante la instalación de líneas de trampas tipo Sherman (captura viva) con avena como cebo. Cada línea estuvo compuesta por 10 a 25 trampas ubicadas cada 2 metros aproximadamente una de otra.. Las líneas fueron dispuestas de forma tal de abarcar la mayor variedad posible de estratos herbáceos y arbustivos, arroyos y cursos de agua y edificaciones rurales favorables a la presencia de roedores. Se aplicaron procedimientos estandarizados tanto para la colocación como para bioseguridad de los operadores²¹.

Se efectuaron seis operativos entre octubre de 1999 y mayo de 2001 correspondiendo dos a cada región. En la cordillera andino patagónica se colocaron 671 trampas, en la estepa patagónica 1318 trampas y en la región pampeana 1984 trampas (total 3973 trampas).

Los roedores capturados fueron anestesiados mediante inhalación con éter o con metoxifluorano, obteniéndose muestras de sangre mediante punción cardíaca. Posteriormente los roedores fueron sacrificados mediante dislocación cervical y necropsiados para obtención de hígado, pulmón, bazo y riñón. Todas las muestras fueron conservadas en nitrógeno líquido hasta su procesamiento en el laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas INEI-Anlis "Dr. C. G. Malbrán".

Análisis de laboratorio

Las muestras de sangre fueron procesadas mediante enzimoimmunoensayo (EIE) con antígenos elaborados a partir de virus Andes²².

Análisis de los antecedentes epidemiológicos en el área con ocurrencia de casos

La Provincia de Río Negro mantiene un sistema de vigilancia de hantavirus que incluye:

- Determinación de la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en roedores en distintos momentos del año y estimación de las variaciones en el tamaño de sus poblaciones, información obtenida en 7 operativos de campo en el área de la cordillera andino patagónica efectuados en el período 1996-1999, cuyos resultados son publicados separadamente¹⁵ y los 2 efectuados en el presente trabajo, todos con similar metodología de campo.
- Registro de casos humanos en el período 1993-2001

Con esta información se analizó estadísticamente la relación entre las variables población de roedores (expresada como éxito de trapeo o porcentaje de roedores capturados por cada 100 trampas colocadas), prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en roedores (porcentaje de roedores seropositivos) y ocurrencia de casos humanos (número de casos), mediante la estimación de los coeficientes de correlación de Pearson, suponiendo una distribución normal de las variables, efectuada con el software BMDP (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Captura de roedores y determinación de prevalencia de anticuerpos contra hantavirus

- Area con ocurrencia de casos humanos (cordillera andino patagónica):

En noviembre del 2000, se capturaron 28 roedores (éxito de trapeo 13.6%), de los cuales 2 correspondientes a *Oligoryzomys longicaudatus* resultaron positivos (prevalencia total de anticuerpos contra hantavirus 7.1%, en *Oligoryzomys longicaudatus* 18%), siendo las especies capturadas *Oligoryzomys*

longicaudatus 39.3%, *Abrothrix longipilis* 35.6%, *Abrothrix olivaceus* 14.3%, *Loxodontomys micropus* 3.6%, *Eligmodontia morgani* 3.6%, *Mus musculus* 3.6%.

En mayo del 2001, se capturaron 56 roedores, (éxito de trapeo 12%) de los cuales 1 correspondiente a *Oligoryzomys longicaudatus* resultó positivo (prevalencia de anticuerpos contra hantavirus total 1.8%, en *Oligoryzomys longicaudatus* 4.5%). Las especies capturadas resultaron *Oligoryzomys longicaudatus* 39.3, *Abrothrix longipilis* 17.9%, *Abrothrix olivaceus* 17.9%, %, *Abrothrix xhantorin* 8.9%, *Eligmodontia morgani* 5.4%, *Mus musculus* 5.4%, *Reitherodon auritus* 3.6, otros 1.6%.

- Area sin ocurrencia de casos humanos:

En el oeste de la región de la estepa patagónica, en abril del 2001, se capturaron 161 roedores (éxito de trapeo 35.3%) de los cuales 1 correspondiente a *Abrothrix olivaceus* resultó positivo (prevalencia de anticuerpos contra hantavirus total 0.6%, en *Abrothrix olivaceus* 3.1%, en *Oligoryzomys longicaudatus* 0%). Las especies capturadas resultaron *Abrothrix xhantorin* 27.9%, *Abrothrix olivaceus* 20.5%, *Reitherodon auritus* 17.4%, *Oligoryzomys longicaudatus* 11.2%, *Phyllotis xanthopygus* 9.3%, *Abrothrix longipilis* 8.1%, *Eligmodontia morgani* 4.3% y *Loxodontomys micropus* 1.3%.

En el este de la misma región, en mayo del 2001, se capturaron 20 roedores (éxito de trapeo 2.1%, prevalencia de anticuerpos contra hantavirus total 0%), resultando las especies capturadas *Mus musculus* 80%, *Reitherodon auritus* 10% y otros 10%.

En la región de la pradera pampeana en octubre de 1999, se capturaron 47 roedores (éxito de trapeo 5.5%, prevalencia de anticuerpos contra hantavirus total 0%) siendo las especies capturadas *Mus musculus* 38.3%, *Akodon azarae* 21.3%, *Akodon molinae* 21.3%, *Calomys laucha* 6.4% y *Rattus ratus* 4.2%.

En la misma región, en noviembre del 2000 fueron capturados 87 roedores (éxito de trapeo 7.6%, prevalencia de anticuerpos contra hantavirus total 0%) siendo las especies capturadas *Akodon molinae* 48.3%,

Oligoryzomys flavescens 22.9%, *Akodon azarae* 12.6%, *Calomys laucha* 6.9%, *Mus musculus* 3.4%, *Rattus ratus* 3.4%, *Calomys musculus* 2.5%.

En total se capturaron 397 roedores (éxito de trampeo 10%), resultando la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus del 1.0% (Tabla 1)

Análisis de antecedentes

Se registraron 6 casos en el período 1993-1995 (correspondientes a estudios retrospectivos), 21 casos se notificaron en el período 1996-1998 (13% de los casos del país) y 6 en el período 1999-2001 (2.8% de los casos del país).

Las variaciones en el tamaño de las poblaciones de roedores, la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en roedores en general y en *Oligoryzomys longicaudatus* en particular y la ocurrencia de casos humanos se presenta en tabla 2. La correlación de Pearson fue negativa para las variables éxito de trampeo/casos humanos (r: -0.2) y para la correlación éxito de trampeo/sero-

prevalencia (r: -0.2) y positiva para las variables prevalencia de anticuerpos contra hantavirus/casos humanos (r: +0.2). En los tres casos resultó estadísticamente no significativa ($p > 0.05$).

Discusion

La presencia de *O. longicaudatus* positivos a anticuerpos contra hantavirus en la cordillera andino patagónica de la Provincia de Río Negro hallada en el presente trabajo, ha sido reportada en trabajos previos, confirmándose así su importancia como reservorio del virus Andes (linaje AND Sout.)^{5,15,18}.

En la estepa patagónica colindante fueron también capturados ejemplares de *O. longicaudatus*, aunque en baja proporción y negativos a anticuerpos contra hantavirus.

Por el contrario, no se capturaron ejemplares de *O. longicaudatus* en la región este de la estepa patagónica y en la pradera patagónica, en forma coincidente con la distribución territorial esperada de esta especie.

Tabla 1. Captura y prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en roedores de las Provincias de Río Negro y La Pampa, Argentina, 1999-2001

Table 1. Capture and prevalence of antibodies to hantaviruses in rodents of Rio Negro and La Pampa Provinces. Argentina, 1999-2001

	REGIÓN					
	C.And.Pat. (1)	C.And..Pat. (2)	Est.Pat. (Oeste)	Est. Pat. (Este)	Prad.Pam. (1)	Prad.Pam. (2)
Captura y éxito de trampeo (%)	28 (13.6)	56 (12.0)	161 (35.3)	20 (2.1)	47 (5.5)	87 (7.6)
Seropositivos y Prevalencia de anticuerpos (%)	2 (7.1)	1 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Especies Predominantes (%) (seropositivos, %)						
<i>O.longicaud..</i>	39.3 (18)	39.3 (4.5)				
<i>A.longipilis.</i>	35.6	17.9				
<i>A. olivaceus</i>	14.3	17.9	20.5 (3.1)			
<i>A. xhantorin</i>			27.9			
<i>R. auritus</i>			17.4	10.0		
<i>M. musculus</i>				80.0	38.3	
<i>Ak. Azarae</i>					21.3	12.6
<i>Ak. Molinae</i>					21.3	48.3
<i>O. flavescen</i>						22.9
Otros	10.8	24.9	34.2	10.0	19.1	16.2

Tabla 2. Captura, prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en roedores y casos humanos en la región de la cordillera andino patagónica, Provincia de Río Negro, Argentina, 1996-2001

Table 2. Capture, prevalence of antibodies to hantaviruses in rodents and human cases, Río Negro Province, Argentina, 1996-2001

Año	Éxito de trampeo de roedores (%)	Seroprevalencia en roedores Total (%)	Seroprevalencia en O.I. (%)	Casos Humanos
1996 (enero)	14.0	0	0	1
1996 (octubre)	13.2	7.5	13.8	10
1996 (diciembre)	2.7	5.7	9.3	7
1997 (abril)	8.3	1.5	2.1	0
1997 (agosto)	8.3	1.5	2.4	0
1997 (octubre)	90.6	1.5	2.1	0
1997 (diciembre)	10.0	16.6	33.3	1
1998	S/D	S/D	S/D	2
1999	S/D	S/D	S/D	1
2000 (noviembre)	13.6	7.1	18.0	1
2000	S/D	S/D	S/D	3
2001 (mayo)	12.4	0.7	1.6	1

En la región de la estepa patagónica, se capturaron *A. olivaceus* positivos a anticuerpos contra hantavirus, lo que puede indicar la presencia de una especie potencialmente hospedadora de hantavirus patógenos para el hombre, situación previamente descrita²³ o representar pasajes de virus Andes del hospedador natural *O. longicaudatus* a otra especie de roedor con quién entra en contacto, situación que ha sido descrita en la región de la cordillera andino patagónica de la Provincia de Río Negro para *A. longipilis* y *L. micropus* hallados positivos a anticuerpos contra hantavirus aunque en muy baja proporción¹⁵.

En la región de la pradera pampeana, finalmente, se capturaron ejemplares de *O. flavescens* y *C. laucha*, serológicamente negativos. Sin embargo, estos roedores han sido notificados como reservorios de hantavirus patógenos para el hombre. *O. flavescens* como portador del virus Andes (linaje AND Cent. Lec.) fue asociado a casos en el nordeste de la Provincia de Buenos Aires en Argentina y *C. laucha* como portador del virus Laguna Negra se asoció a brotes ocurridos en Paraguay^{3,8,24}.

La identificación de especies potencialmente portadoras de hantavirus y el hallazgo de nuevas especies seropositivas, aún en

ausencia de casos humanos notificados, señalan la existencia de riesgos potenciales para las poblaciones humanas de la estepa patagónica y la pradera pampeana y requieren de la intensificación de medidas de vigilancia epidemiológica y de prevención.

En relación a los análisis de correlación, no se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas. La ocurrencia esporádica y ocasional de casos humanos de hantavirus ha limitado la posibilidad del análisis estadístico.

Sin embargo, se observa correlación positiva entre aumentos en la prevalencia contra anticuerpos contra hantavirus en roedores y la aparición de casos humanos, en especial con prevalencias de anticuerpos contra hantavirus en roedores cercanas o superiores al 10%. La correlación entre aumento en las poblaciones de roedores y la aparición de casos humanos, por el contrario, muestra correlación negativa.

Si bien estos resultados son coincidentes con estudios previos efectuados en la región¹⁵, son necesarias mayores observaciones para establecer asociaciones estadísticas válidas.

Las variaciones temporales en la incidencia de la enfermedad en el hombre han sido correlacionadas con diversos factores

ambientales. Para *O. longicaudatus* se ha notificado en Chile la ocurrencia de cambios en la prevalencia de la enfermedad debido a un brusco aumento en la disponibilidad de alimento para los roedores^{23,25}, mientras en Estados Unidos, para *P. maniculatus* se ha encontrado una fuerte asociación entre aparición de casos humanos y el efecto

meteorológico del Niño²⁶.

Actualmente se proponen diversos modelos para la evaluación de modificaciones en los niveles de riesgo para hantavirus basados en el desarrollo de sistemas de vigilancia ambiental (27,28) que posibiliten establecer medidas oportunas y racionales de prevención, educación sanitaria y control.

Referencias

1. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H. Genetic identification of a Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 5: 914-7.
2. Child JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, Krebs JW, Morzunov S, Maupin GO. Serologic and Genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary reservoir for a new hantavirus in the southwestern United State. *J infect Dis* 1994; 169: 1271-80.
3. Martínez V P, Colavecchia S, García Alay M., Suzuki B, Trinchero A, Bustos S, Rabinovich R, Padula P. Síndrome Pulmonar por hantavirus en la Provincia de Buenos Aires. *Medicina* 2001; 61: 147-56.
4. Levis S, Rowe J, Morzunov S, Enría D, Jeor S. New hantaviruses causing hantavirus pulmonary syndrome in central argentina. *Lancet* 1997; 349: 998-9.
5. Calderon G, Pini N, Bolpe J, Levis S, Mills J, Segura E, Guthmann N, Cantoni G, Enría D, Hantavirus reservoirs host associated with peridomestic habitats in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 792-7.
6. Lopez N, Padula P, Rossi C, Lazaro M. Genetic identification of a new Hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 6: 220-3.
7. Williams J, Bryan R, Mills J, Palma E, Vera I, Peters C, Zaki S, Khan A, Ksiazek T. Ann outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. *Am J of Trop Med Hyg* 1997; 57: 274-82.
8. Padula P, Colavecchia S, Martinez P, Gonzalez Della Valle M, Edelstein A, Miguel S, Russi J, Mora Riquelme J, Colucci N, Almiron M, Rabinovich D. Genetic diversity, distribution and serological features of Hantavirus infection in five Countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3029-35.
9. Hjelle, B, Torrez Martinez, N, Koster, F. Hantavirus Pulmonary Syndrome-related virus from Bolivia. *Lancet* 1996; 347: 57.
10. Johnson A, Souza L, Ferreira I, Pererira L, Ksiazek T, Rollin P, Peters C, Nichols S. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. *J Med Virol* 1999; 59: 527-35.
11. Powers A, Mercer D, Watts D, Guzman H, Fulhorst C, Popov V, Tesh R. Isolation and genetic characterization of a hantavirus from a rodent, *Oligoryzomys microtis* (Muridae), collected in northeastern Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 92-8.
12. Vincent M, Quiroz E, Gracia F, Sanchez A, Ksiazek T, Kitsutani P, Ruedas L, Tinnin D, Caceres L, Garcia A, Rollin P, Mills J, Peters C, Nichol S. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: Identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology* 2000; 277: 14-9.
13. Dirección Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud. *Boletín Epidemiológico Nacional* 1999.
14. Lopez N, Padula P, Rossi C, Miguel S, Edelstein A, Ramirez E. Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Virus Res* 1997; 50: 77-84.
15. Cantoni G, Padula P, Calderón G, Mills J, Herrero E, Sandoval P, Martinez V, Pini N, Larrieu E. Seasonal variation in prevalence to hantaviruses in rodents from southern Argentina. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 811-6.
16. Enría D, Padula P, Segura E, Pini N, Edelstein A, Riva Posse C, Weissenbacher M. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina. Possibility of Person to Person transmission. *Medicina* (Buenos Aires) 1996; 56: 709-11
17. Padula P, Edelstein A, Miguel S, Lopez M, Rossi C, Rabinovich R. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 15: 323-30.
18. Cantoni G, Lázaro M, Resa A, Arellano O, Amestoy C, Herrero E, Perez A, Larrieu E (1997) Hantavirus pulmonary syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. *Rev Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 191-6.

19. Yadón, Z. Epidemiología del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina (1991-1997). *Medicina* (Buenos Aires) 1998; 58: 25-6.
20. Lazaro M, Resa A, Barclay C, Calanni L, Samengo L, Martinez L, Padula P, Pini N, Lasala M, Elsner B, Enría D. Síndrome pulmonar por hantavirus en el sur argentino. *Medicina* (Buenos Aires) 2000; 60: 289-301.
21. Mills J, Childs J, Ksiazek G, Peters C. *Methods for trapping and sampling small mammals for virologic testing*. Atlanta: U.S Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 1995.
22. Padula P, Rossi C, Della Valle M, Martinez V, Colavecchia C, Edelstein A, Miguel D, Rabinovich D, Segura L. Development and evaluation of a solid phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microb* 2000; 49: 149-55.
23. Toro J, Vega J, Khan A, Mills J, Padula P. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 687-94.
24. Johnson A, Bowen M, Ksiazek T, Williams R, Bryan R, Mills J, Peters C, Nichol S. Laguna negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* 1997; 10: 115-27.
25. Murua R, Gonzalez Le, Gonzalez M, Jofre Yc. *Efectos del florecimiento del arbusto Chusquea quila Kunth (poaceae) sobre la demografía de poblaciones de roedores de los bosques templados fríos del sur chileno*. Concepción, Chile: Boletín de la Sociedad de Biología, Concepción; 1996; 50: 77-84.
26. Hjjelle B, Glass G. 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* 2000; 181: 1569-73.
27. Boone J, McGwire K, Otteson E, DeBaca R, Kun E, Villard P, St Jeor S. Remote sensing and geographic information systems: charting Sin Nombre virus infection in deer mice. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 248-58.
28. Glass G, Cheek J, Patz J, Shields T, Doyle T, Hunt D, Enscore R, Gage K, Irland C, Peters C, Bryan R. Using remotely sensed data to identify areas at risk for hantavirus pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 238-47.

Recebido em: 11/03/02
 1ª aprovação em: 15/05/02
 Versão final em: 21/06/02