

LITERATURE REVIEW

Hantavirus Infections

Infecciones por hantavirus

Camilo Guzmán T¹ M.Sc, Alfonso Calderón R^{1*} M.Sc, Marco González T¹ M.Sc,
Salim Mattar V¹ Ph.D.

¹Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Instituto de Investigaciones Biológicas del trópico, Montería, Córdoba, Colombia. *Correspondence: acalderonr@correo.unicordoba.edu.co

Received: August 2016; Accepted: March 2017

ABSTRACT

Hantaviruses are the causative agents of hantavirus pulmonary syndrome in humans in the Americas; The primary reservoirs are in the rodents of the subfamily Sigmodontinae. In South America, cases of hantavirus pulmonary syndrome caused by numerous viral genotypes have been diagnosed. In Colombia, different serological studies have reported the circulation of hantavirus in humans and rodents. These viruses act in an intimate association with a rodent species that serves as a reservoir and have a distribution around the wild rodent, being limited to a specific geographic region. In South America, the first HPS-associated hantavirus was described in 1993 in Brazil and was called Juitiva and from 1993 to 2012, more than 1400 cases had been identified in Brazil. This syndrome should be suspected in all patients with respiratory distress syndrome of unclear etiology, in areas endemic for the disease, especially if accompanied by fever, marked leukocytosis and thrombocytopenia and bilateral interstitial infiltrates. Hemorrhagic febrile syndrome has not yet been described in the Americas. There are no clinical or laboratory signs that are pathognomonic of hantavirus infection. The treatment is based on adequate hydration, use of antipyretics and anti-inflammatories and patients with signs of severity should establish a more aggressive management. Triage is indispensable, patients with co-morbidities have a higher mortality risk and therefore should be hospitalized. Future research in Colombia should be directed to multidisciplinary studies that include viral isolation, different clinical forms of case presentation, epidemiological differences, risk factors, and taxonomy of viruses and rodents.

Keywords: Arenavirus, bunyaviridae, reservoirs, rodentia, public health (*Source: DeCS*).

RESUMEN

Los hantavirus, virus que son los agentes causantes de síndrome pulmonar por hantavirus en humanos en América; los reservorios primarios están en los roedores de la sub-familia *Sigmodontinae*. En Suramérica, se han diagnosticado casos del síndrome pulmonar por hantavirus y se han identificado numerosos genotipos virales. En Colombia, se han publicado diferentes estudios serológicos que reportaron la circulación de hantavirus en humanos y roedores. Estos virus actúan en una íntima asociación con una especie de roedor que le sirve de reservorio y presentan una distribución alrededor del roedor silvestre, limitándose a una región geográfica específica. En Suramérica, el primer hantavirus asociado a SPH fue descrito en 1993 en Brasil y se denominó Juitiva y desde 1993 hasta el 2012, se habían identificado más de 1400 casos en Brasil. Se debe sospechar de este síndrome en todo paciente con síndrome de distrés respiratorio de etiología no clara, en las zonas endémicas

para la enfermedad sobre todo si se acompaña de fiebre, leucocitosis marcada y trombocitopenia e infiltrados intersticiales bilaterales. El síndrome febril hemorrágico aún no se han descrito casos en las Américas. No existen signos clínicos o de laboratorio que sean patognomónicos de la infección por hantavirus. El tratamiento se hace con base en una adecuada hidratación y del uso de antipiréticos y antiinflamatorios y los pacientes con signos de severidad se debe instaurar un manejo más agresivo. El triage es indispensable, pacientes con co-morbilidades tienen un riesgo de mortalidad mayor y por lo tanto deben ser hospitalizados. La investigación futura en Colombia deberá encaminarse a estudios multidisciplinarios que incluyan el aislamiento viral, las diferentes formas clínicas de presentación de los casos, las diferencias epidemiológicas, los factores de riesgo y la taxonomía de virus y roedores.

Palabras claves: Bunyaviridae, reservorios, roedores, salud pública (*Fuente: DeCS*).

INTRODUCTION.

In the Americas, hantaviruses are the agents causing the hantavirus pulmonary syndrome (SPH) in humans (1); the primary reservoirs of these viruses are rodents of the *Sigmodontinae* rodents. So far in South America, hantavirus pulmonary syndromes have been diagnosed in Argentina, Brazil, Paraguay, Bolivia, Chile, Uruguay, Panama, and recently in Peru, with the identification of numerous viral genotypes in humans and rodents. In Colombia, the first serological studies carried out in the Colombian Caribbean coast were published between 2004 and 2006, reporting the circulation of hantavirus in humans (2) and rodents (3) respectively, using antigens of the Sin Nombre virus (SNV). Later, in 2011, a new hantavirus was genetically identified in rodents of the Colombian Urabá antioqueño region (4). In 2012, another study demonstrated the infection in humans using hantavirus antigens of the South American Maciel and Araraquara strains (5). In Córdoba (Colombia), during a study of undifferentiated tropical fevers, four cases of patients infected with hantavirus and two cases of co-infections with dengue and *Leptospira* with hantavirus were reported (6).

Future research in Colombia should be geared towards multidisciplinary studies that include viral isolation, different clinical forms of the cases, epidemiological differences, risk factors, and virus and rodent taxonomy.

Morphological and structural characteristics of hantaviruses. The viruses of the *Bunyaviridae* family (species type, *Bunyawera*) is divided into five genera, to wit: Orthobunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus, Tospovirus, and Hantavirus. With the exception of hantaviruses, all these families are arboviruses (*arthropod-borne-viruses*), transmission cycles in the wild between wild vertebrate hosts or plants (tospoviruses) and bloodsucking arthropods (7). Members of each genus differ in the way of replication, other molecular characteristics, and the lack of antigenic relations between members of different genera.

Hantaviruses have diameters ranging between

INTRODUCCIÓN.

Los hantavirus, en las Américas, son los agentes causantes de síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en humanos (1), los reservorios primarios de estos virus son los roedores de la sub-familia *Sigmodontinae*. Hasta el momento en Suramérica, se han diagnosticado casos del síndrome pulmonar por hantavirus en: Argentina, Brasil, Paraguay, Bolivia, Chile, Uruguay, Panamá y recientemente en Perú, identificándose numerosos genotipos virales en humanos y roedores. En Colombia, entre 2004 y 2006, se publicaron los primeros estudios serológicos realizados en el Caribe Colombiano, que reportaron la circulación de hantavirus en humanos (2) y roedores (3), respectivamente, utilizando antígenos del virus sin nombre (SNV). Posteriormente en 2011 se realizó la identificación genética de un nuevo hantavirus en roedores del Urabá antioqueño colombiano (4). En 2012, otro estudio demostró la infección en seres humanos utilizando antígenos de hantavirus de las cepas suramericanas Maciel y Araraquara (5). En Córdoba (Colombia), en un estudio de fiebres tropicales indiferenciadas, se reportaron cuatro casos de pacientes infectados por hantavirus e igualmente dos casos de co-infecciones de dengue y leptospira con hantavirus (6).

La investigación futura en Colombia deberá encaminarse a estudios multidisciplinarios que incluyan el aislamiento viral, las diferentes formas clínicas de presentación de los casos, las diferencias epidemiológicas, los factores de riesgo y la taxonomía de virus y roedores.

Características morfológicas y estructurales de los hantavirus. Los virus de la familia *Bunyaviridae* (especie tipo, *Bunyawera*) está dividida en cinco géneros Orthobunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus, Tospovirus y Hantavirus. Todas estas familias con excepción de los hantavirus, son arbovirus (*arthropod-borne-viruses*) tienen ciclos de transmisión silvestre entre hospederos vertebrados silvestres o plantas (tospovirus) y artrópodos hematófagos (7). Los miembros de cada género difieren por el modo de replicación, otras características moleculares y la carencia

71 to 149 nm (mean average of 112 nm), with glycoprotein projections on their surface Gn and Gc attached to a lipid bilayer with a 7 nm depth, thus forming the viral envelope (8). Electronic microscopy studies show that most of the viral particles are spherical; however, elongated forms are usually found in infected tissues. Hantaviruses are comprised by a single-strand RNA genome, negative polarity and triple-segmented located within a helicoidally shaped capsid. The three RNA segments named L, M, and S, have different sizes and functions. The L segment (large) codes protein L (RNA dependent viral polymerase of 247 kDa). The M segment (medium) codes glycoproteins Gn and Gc of 58 and 68 kDa (8). The S segment (small) codes the capsid protein N, of 50 kDa. The total size range of the genomic RNA for hantaviruses is 11,845 nucleotides (nt), and 12,317 nt for the sin nombre virus (SNV). They have four structural proteins, one capsid protein N, which constitutes the main antigen of hantaviruses and is responsible for the cross-reactions between the different viruses (specific genus antibodies), which may be detected through complement fixation, immunofluorescence, and ELISA. Glycoproteins (Gn) and (Gc) are located in the virion envelope. Both are specific antigens with haemagglutinating capacity and induce the formation of neutralizing antibodies in infected animals. The last protein, named L protein, serves as an RNA polymerase (9).

Hantavirus replication. The replication process of viruses of the family *Bunyaviridae* begins when the virus makes contact with the target cell. Some studies have described that this process will be mediated by the interaction of viral glycoproteins (Gn and Gc) with cell integrins (8). Other researchers suggest that the 50 kDa cell protein would be directly involved in the process of virus – cell binding (10). Afterwards, virus entry and uncoating take place, probably mediated by endocytosis and the fusion of the virus membrane to the endosomes (8). Then, the primary transcription event takes place, during which the negative-sensed viral RNA produces the synthesis of the messenger RNA (RNAm), using primers derived from the RNAm of the host cell and the polymerase associated to the virus (9). Later, RNAm of the M fragments are translated in the ribosomes in the Golgi apparatus membrane. Here, glycosylation of the envelope proteins takes place. We currently know that glycoproteins Gn and Gc of the Sin Nombre hantavirus may be expressed differently by a different primer thread (10). Followingly, a positive-sense complementary RNA synthesis takes place, which serves as a mold for the viral RNA and for the virus replication process. The packaging signals for the hantavirus assembly are not well known, but the electronic microscopy studies on Black Creek Canal virus (11) suggest

de las relaciones antigénicas entre miembros de diferentes géneros.

Los hantavirus poseen un diámetro de 71 a 149 nm (diámetro medio de 112nm) presentan proyecciones de glicoproteínas en su superficie Gn y Gc fijadas a una bicapa lipídica de aproximadamente 7 nm de espesor, formando así la envoltura viral (8). Estudios de microscopía electrónica muestran que la mayoría de las partículas virales poseen forma esférica, sin embargo, formas alargadas son comúnmente encontradas en tejidos infectados. Los hantavirus están constituidos por un genoma de ARN monocatenario de polaridad negativa y trisegmentado, localizado en una cápside helicoidal. Los tres segmentos de ARN denominados L, M y S, tienen tamaños y funciones diferentes. El segmento L (*Large*) o “grande”, codifica la proteína L (polimerasa viral ARN dependiente de 247 kDa). El segmento M (*medium*) o “mediano”, codifica las glicoproteínas Gn y Gc de 58 y 68 kDa (8). El segmento S (*small*) o “pequeño”, codifica la proteína de la nucleocápside denominada N de 50kDa. El rango del tamaño total del ARN genómico para los hantavirus es de 11,845 nucleótidos (nt) y 12,317nt para el sin nombre virus (SNV). Poseen cuatro proteínas estructurales, una proteína de la nucleocápside N, que constituye el antígeno mayor de los hantavirus y es causante de las reacciones cruzadas entre los distintos virus (anticuerpos específicos del género), que pueden ser detectados por fijación de complemento, Inmunofluorescencia y ELISA. Las glicoproteínas (Gn) y (Gc) se localizan en la envoltura del virión. Ambas son antígenos específicos que tienen capacidad hemaglutinante e inducen la formación de anticuerpos neutralizantes en los animales infectados. A la última proteína, denominada L, se le atribuye actividad de ARN polimerasa (9).

Replicación de hantavirus. El proceso de replicación de los virus de la familia *Bunyaviridae* se inicia con la unión del virus a la célula blanco. Algunos estudios han descrito que este proceso de unión estaría mediado por la interacción de las glicoproteínas virales (Gn y Gc) con integrinas celulares (8). Otros investigadores proponen que una proteína celular de 50KDa estaría directamente involucrada en el proceso de unión del virus a la célula (10). Luego, se produce la entrada y el desnudamiento del virus probablemente mediado por endocitosis y fusión de la membrana viral a los endosomas (8). Posteriormente hay un evento de transcripción primaria en el cual el ARN viral de sentido negativo produce la síntesis de ARN mensajero (ARNm), empleando partidores derivados del RNAm de la célula huésped y la polimerasa asociada al virus (9). A continuación, se realiza el proceso de traducción de los RNAm de los fragmentos M en los ribosomas asociados a

that New World hantaviruses are assembled in cell areas associated with the plasmatic membrane, as opposed to the Old World hantavirus, which does so in the Golgi reticulum. Finally, plasmatic vesicles and plasmatic membranes merge, thus releasing the mature virus particles.

Hantavirus epidemiology in the Americas. In the Americas, wild rodents of the family *Cricetidae* (subfamilies *Sigmodontinae*, *Arvicolinae*, and *Neotominae*) are hosts of hantaviruses and arenaviruses are (12), with the exception of the Tacaribe arenavirus, isolated from a frugivorous bat of the *Artibeus* genus (13) (Table 1). The infection in these rodents is persistent, with little or no symptoms. Human transmission occurs by inhalation or when making contact with mucosa contaminated with infected rodent excretions, causing febrile syndromes ranging from mild episodes to severe pulmonary clinical conditions with hemorrhagic manifestations (14). The clinical characteristics of a hantavirus infection may differ depending on the virus species infecting the person;

la membrana del aparato de Golgi. Aquí ocurre la glicosilación de las proteínas de la envoltura. En la actualidad se sabe que las glicoproteínas Gn y Gc de hantavirus Sin Nombre pueden ser expresadas en forma independiente, por un codón de inicio distinto (10). Posteriormente, hay una síntesis de ARN complementario de sentido positivo, el cual sirve de molde para la formación de ARN viral y para el proceso de replicación viral. Las señales de empaquetamiento para el ensamble de hantavirus no son bien conocidas, pero basándose en estudios de microscopía electrónica con virus Black Creek Canal (11) sugieren que los hantavirus del nuevo mundo se ensamblarían en zonas celulares asociados a la membrana plasmática, en contraste con los hantavirus del viejo mundo que lo harían en el retículo de Golgi. Finalmente se produce la fusión de las vesículas plasmáticas con las membranas plasmáticas y por consiguiente la liberación de partículas víricas maduras.

Epidemiología de los hantavirus en las Américas. Los hantavirus y arenavirus en las

Table 1. Description of hantaviruses in the Americas, reservoirs, and dates of the first outbreaks or isolated cases.

Virus	Reservoir	Distribution	Disease /First case date
Prospect Hill	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	United States	ND
Bloodland Lake	<i>Microtus ochrogaster</i>	North America	ND
Khabarovsk	<i>Microtus fortis</i>	California	ND
Isla Vista	<i>Microtus californicus</i>	Western United States and Mexico	ND
Prospect Hill Like	<i>Microtus pennsylvanicus, montanus ochrogaster</i>	North America	ND
Sin Nombre virus	<i>Peromyscus maniculatus</i>	United States	SPHV/ 1993
Monongahela	<i>Peromyscus maniculatus</i>	United States, Canada	SPHV
New York virus	<i>Peromyscus leucopus</i>	United States	SPHV
Blue River virus	<i>Peromyscus leucopus</i>	Central United States	ND
Bayou virus	<i>Oryzomys palustris</i>	United States	SPHV
Black Creeck Canal	<i>Sigmodon hispidus</i>	Florida United States	SPHV
Muleshoe	<i>Sigmodon hispidus</i>	Southern United States	ND
Limestone Canyon	<i>Peromyscus boylii</i>	United States	ND
El Moro Canyon Virus	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	United States	ND
Rio Segundo	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	Costa Rica	ND
Choclo	<i>Oligoryzomys Fulvescens</i>	Panama	SCPHV/ 1999-2000
Calabazo Virus	<i>Oigoryzomys fulvescens</i>	Panama	ND
Maporal	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Venezuela	ND
Andes Virus	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Argentina, Chile, Uruguay	SCPHV/ 1996-1997
Hu 39694 Virus	<i>Desconocido</i>	Central Argentina	SCPHV
Maciel Virus	<i>Necomys benefactus</i>	Central Argentina	ND
Pergamino	<i>Akodon azare</i>	Central Argentina	ND
Oran Virus	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Northwestern Argentina	ND
Lechiguana Virus	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	Central Argentina	SCPHV
Bermejo Virus	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	Northwestern Argentina	SCPHV
Laguna Negra	<i>Calomys laucha</i>	Paraguay, Bolivia	SCPHV first cases outside the United States, 1995-1996
Rio Mamoré	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Bolivia	ND
Araraquara	<i>Necomys laziurus</i>	Brazil	SCPHV
Costelo dos Sonhos	<i>Desconocido</i>	Brazil	SCPHV
Juquitiba	<i>Oligoryzomys negripis</i>	Brazil	SCPHV/ first case report in South America, 1993

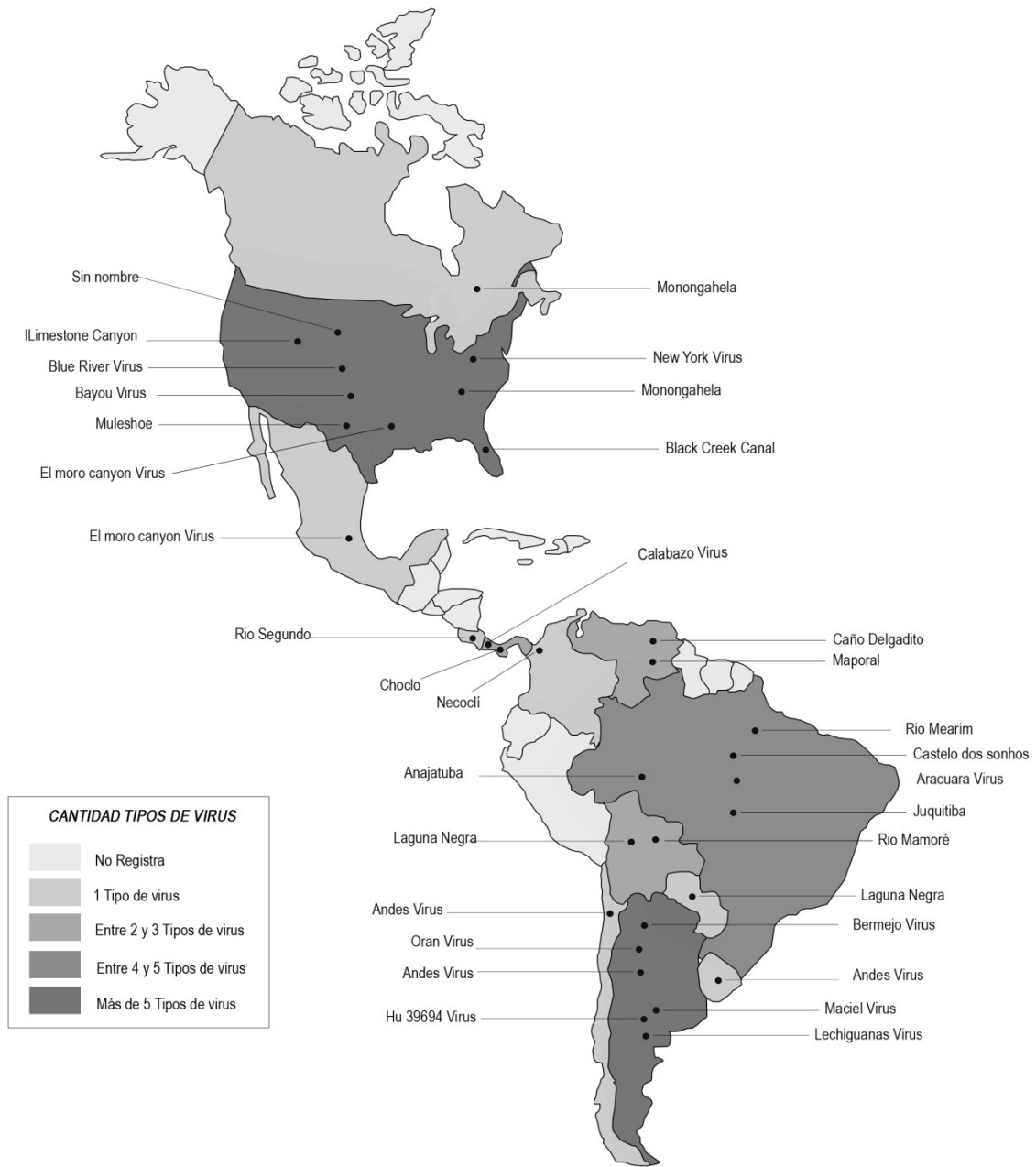


Figure 1. Hantavirus map of the Americas

Asian and European autochthonous viruses focus most of their damage on kidneys, whereas viruses in the Americas focus on lungs and heart.

Viruses attack in a very close association with the reservoir rodent species. Also, since the distribution of wild rodents is restricted to a specific habitat, hantavirus and arenavirus are limited to a specific geographic region (15) (Figure 1). Analyses carried out in hantavirus epidemiological locations show that these are seasonal diseases, which sometimes may appear as clusters.

Américas tienen como reservorio a roedores silvestres *Cricétidos* (subfamilias Sigmodontinae, Arvicolinae y Neotominae) (12) excepto el caso del arenavirus Tacaribe aislado de un murciélago frugívoro del género *Artibeus* (13). (Tabla 1). La infección que establecen en los roedores es persistente y con poca o ninguna sintomatología. La transmisión a los humanos se realiza a través de la inhalación o del contacto de las mucosas con material contaminado con excretas de roedores infectados, ocasionando síndromes febriles que van desde episodios banales hasta cuadros pulmonares severos con manifestaciones hemorrágicas (14).

Some observations indicate that the Andes and Sin Nombre virus infections can be transmitted between persons by airborne particles. This phenomenon probably occurs during the febrile stage that characterizes the onset of the disease (16).

The first outbreak of the hantavirus pulmonary syndrome (SPH) in the American continent took place in the United States in 1993, in the Four Corners region. The hantavirus was identified, Virus Sin nombre (SNV) (17), and *Peromyscus maniculatus* rodents as the natural host for SNV. By December 31, 2011. A total 587 cases of hantavirus pulmonary syndrome (SPH) were reported in the United States, and 556 were produced since 1993. Thirty six percent of the notified cases were deadly. In 2012, the United States National Park Service reported nine confirmed cases of hantavirus infections in people visiting the Yosemite National Park (18).

The first hantavirus associated to SPH discovered in South America was described in Brazil in 1993 (19), and was named Juquitiva, and its reservoir is unknown. Between 1993 and 2012, over 1400 cases had been identified in 14 Brazilian states. These cases were caused by five hantavirus strains: Araucaria, Araraquara, Laguna Negra, Castelo dos Sonhos, and Anajatuba (15); these strains are hosted in rodents of the species *Oligoryzomys nigripes*, *Necromys lasiurus*, *Calomys sp*, *Oligoryzomys Fomesi*, *Oligoryzomys utiaritensis*, respectively.

In Argentina, the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) recognizes two species of hantavirus: Laguna Negra (LANV), and Andes (ANDV), with numerous variations, in different reservoirs, and geographic locations (20). Provinces with the highest incidence include Salta, followed by Buenos Aires. Currently, Argentina has three different endemic areas: Norwest (Salta, Jujuy), Center (Buenos Aires, Santa Fe, and Entre Ríos), and South (Neuquén, Río Negro, and Chubut) (21). Until 2010, 5 genotypes had been isolated in the province of Buenos Aires: AND-Lechiguanas, AND-Bs.As. and AND-Plata, associated to SPH cases, with reservoirs in rodents of the genus *Oligoryzomys spp*; and Pergamino (PRG) and Maciel (MAC), not associated to cases, and whose reservoirs include *Bolomys obscurus* and *Akodon azarae*, respectively (22).

Since 1995, cases have been notified in Chile, where the first outbreak occurred in Coyhaique in September 1977, in two families with a

Las características clínicas de la infección por hantavirus, pueden diferir según la especie de virus que infecta a un individuo, los virus autóctonos de Asia y Europa focalizan el mayor daño clínico en el riñón y los presentes en América, en el pulmón y corazón.

Los virus actúan en una íntima asociación con la especie de roedor que le sirve de reservorio. Así mismo dado que la distribución del roedor silvestre está restringida a un hábitat específico cada hantavirus y arenavirus se limita a una región geográfica específica (15) (Figura 1). Análisis realizados a situaciones epidemiológicas de hantavirus demuestran que son enfermedades endémicas de tipo estacional, que en algunas ocasiones se presentan como conglomerados de casos (*clusters*).

Existen algunas observaciones que indican que los pacientes infectados por los virus Andes y Sin Nombre pueden ser transmitidos de persona a persona a través de partícula aerosolizadas. Este fenómeno ocurre al parecer durante la fase febril que caracteriza el inicio de la enfermedad (16).

El primer brote de síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en el continente americano ocurrió en los Estados Unidos en 1993, en cuatro esquinas, se identificó el hantavirus, denominado virus sin nombre (SNV) (17), y el roedor *Peromyscus maniculatus*, el hospedero natural del SNV. Al 31 de diciembre de 2011, se habían reportado un total de 587 casos de síndrome pulmonar por hantavirus en los Estados Unidos, 556 casos se produjeron a partir de 1993. El 36% de los casos notificados fueron mortales. En el 2012, el servicio de parques nacionales de Estados Unidos reportó nueve casos confirmados de infección por hantavirus en personas visitaron el parque nacional de Yosemite (18).

En Suramérica, el primer hantavirus asociado a SPH fue descrito en 1993 en Brasil (19), y se denominó Juquitiva, el reservorio es desconocido. Desde 1993 hasta el 2012, se habían identificado más de 1400 casos en 14 estados de Brasil. Estos casos fueron causados por cinco cepas de hantavirus: Araucaria, Araraquara, Laguna Negra, Castelo dos Sonhos y Anajatuba (15); estas cepas tienen como reservorios los roedores *Oligoryzomys nigripes*, *Necromys lasiurus*, *Calomys sp*, *Oligoryzomys Fomesi*, *Oligoryzomys utiaritensis* respectivamente.

En Argentina el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) reconoce dos especies de hantavirus: el virus Laguna Negra (LANV) y el virus Andes (ANDV) con numerosas variantes, presentes en diferentes reservorios y localizaciones geográficas (20). Las provincias de mayor incidencia son Salta,

64% mortality rate (23). Since then, it occurs endemically with a marked seasonal increase that begins in the late spring. SCPH cases have been confirmed from Valparaíso to Aysén, which frequently occur as regional outbreaks. The highest incidence, in decreasing order, corresponds to the Aysén, Los Lagos, Araucanía and Bío Bío regions. As of 2012, 786 cases have been reported in Chile. Out of all of the SCPH cases, 80% (24) correspond to men, and the median age is 29. Living in rural areas remains as the most important risk activity, with 49% of the cases.

The first hantavirus notified in Bolivia was the Río Mamoré virus (VRM), isolated from an *Oligoryzomys microtis* captured in 1964 (25); this virus was not associated with human disease. In 1997, the Laguna Negra virus (VLN), whose host is *Calomys laucha* was identified in a patient in Santiago de Chile, who had taken a long trip to Bolivia, prior to disease onset.

In Uruguay, the first three cases of SPH were recorded in 2004, in the Brazilian Border. The Lechiguanas and Andes Plata strains, whose natural reservoir is *Oligoryzomys fulvescens* were associated to these cases. However, a study found Juquituba virus in *Oligoryzomys nigripes* and *nasutus Oxymyctrrus* rodents (26).

In Paraguay, an SPH outbreak occurred in the agricultural community in the Chaco region during the spring and summer of 1995-1996 (27). Serology confirmed six additional cases identified retrospectively in the region between 1987 and 1984. The mortality rate during the outbreak was 12% (28). The Laguna Negra virus was identified as the etiologic agent, and mouse *Calomys laucha*, as the primary reservoir of this hantavirus. In November 2011, two cases of hantavirus appeared in two rural communities of the Peruvian Amazonia (29). Both patients evolved into an adult respiratory distress syndrome and went into refractory shock. One patient died and the other one recovered 12 days after. In both cases, diagnosis was molecular.

Between 1999 and 2000, 12 cases of hantavirus were reported in Panama; the hantavirus was identified as Choclo virus, and its natural host was identified as *Oligoryzomys fulvescens* (30).

In 2004, the first serological evidence of hantavirus in Colombia was reported; researchers informed a 13.5% prevalence of serum antibodies in healthy workers in

seguida de Buenos. Actualmente, en Argentina se identifican tres áreas endémicas distintas: Noroeste (Salta, Jujuy), Centro (Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos) y Sur (Neuquén, Río Negro y Chubut) (21). En la provincia de Buenos Aires hasta el año 2010, se aislaron 5 genotipos: AND-Lechiguanas, AND-Bs.As. y AND-Plata, asociados a casos de SPH y siendo reservorios roedores del género *Oligoryzomys spp*; y *Pergamino* (PRG) y *Maciel* (MAC) no asociados a casos y cuyos reservorios son *Bolomys obscurus* y *Akodon azarae*, respectivamente (22).

En Chile se han notificado casos desde 1995, el primer brote se presentó en Coyhaique en septiembre de 1977, que comprendió a dos familias con una letalidad del 64% (23). Desde entonces ocurre en forma endémica con un marcado aumento estacional que se inicia a fines de la primavera., Se han confirmado casos de SCPH desde Valparaíso hasta Aysén, los que frecuentemente se presentan como brotes regionales. La mayor incidencia, en orden decreciente, corresponde a las regiones de Aysén, Los Lagos, Araucanía y Bío Bío. En Chile, hasta septiembre de 2012, hasta el momento se ha reportado 786 casos. El 80% del total de casos acumulados de SCPH (24) corresponden a hombres y la mediana de edad del total de los casos es 29 años. El residir en zonas rurales sigue siendo la actividad de riesgo más importante con 49% de los casos.

En Bolivia el primer hantavirus notificado fue el Virus Río Mamoré (VRM), aislado de un *Oligoryzomys microtis* capturado en 1964 (25), este virus no fue asociado con enfermedad humana. En 1997 el Virus Laguna Negra (VLN), cuyo hospedero es *Calomys laucha* fue identificado en un paciente en Santiago de Chile, que estuvo realizando un extenso viaje en Bolivia, previo a la presentación de la enfermedad.

En Uruguay los tres primeros casos de SPH se registraron en 2004, en la frontera con Brasil. Las cepas Lechiguanas y Andes Plata, que tienen como reservorio natural el roedor *Oligoryzomys fulvescens* fueron asociadas con los casos. Sin embargo, un estudio encontró Juquituba virus en los roedores *Oligoryzomys nigripes* y *nasutus Oxymyctrrus* (26).

En Paraguay se presentó un brote de SPH en una comunidad agrícola de la región del Chaco en la primavera y el verano de 1995-1996 (27). Hubo confirmación serológica de seis casos adicionales identificados en forma retrospectiva en la región entre 1987 y 1994. La tasa de letalidad durante el brote fue de 12% (28). Se identificó el virus Laguna Negra como agente etiológico, y el ratón *Calomys laucha*, como el reservorio primario de este hantavirus. En noviembre de 2011 se

rural areas of the departments of Sucre and Córdoba (2). Later, in 2006, a 2.1% prevalence was detected in 336 rodents captured in 11 municipalities of the Department of Córdoba (3). In 2012, a study demonstrated human infections using hantavirus antigens of the South American strains Maciel (Argentina) and Araraquara (Brazil) (5). IgG antibodies were found in 10/288 (3.5%) human serums, using the Maciel antigen and 21/288 with the Araraquara antigen (7.34%) with titers between 1/400 and 1/25600. Out of the IgG seropositive specimens, 2 (0.7%) resulted with 1/400 titers of anti-Araraquara hantavirus antibodies. This would mean that there are Colombian strains that antigenically cross with these South American strains, or that these viruses also circulate in Colombia. 2012, hantavirus seropositivity was reported in rodents of the subfamily Murinae in the Department of Sucre (Colombia); this demonstrates the circulation of hantavirus in rodents in northern Colombia (31).

Infectious syndromes associated to hantavirus in South America. Even though there are some clinical symptoms and signs characteristic of hantavirus infection, their presence or absence thereof is neither sensible nor specific enough to differentiate clinical pictures called by other infectious agents. Therefore, a syndromic approach is recommended, during which assessment of the presence of a hantavirus infection is made in concurrence with infections by other agents cost and similar clinical pictures. Hantavirus has been associated to three infectious syndromes: a) the viral febrile syndrome with respiratory symptoms; b) the pulmonary syndrome; c) the hemorrhagic febrile syndrome with kidney compromise (32).

Viral febrile syndrome with respiratory symptoms. The clinical picture of a hantavirus infection is indistinguishable from the one produced by other viral diseases, as observed in studies carried out in the state of Ceará in Brazil (33), and in the Azuero Peninsula in Panama (30). This picture is characterized by high fever associated with shivers and very intense muscle pain. Other symptoms include nausea, vomiting and diarrhea. The picture can be accompanied by a late onset irritative cough. The lack of upper airway symptoms such as nasal obstruction or coryza is characteristic (33). Overall, no significant alterations in laboratory values can be observed (30). This here is best of the syndrome may vary, and in some occasions it can be seen on X-rays as a viral pneumonia with interstitial infiltrates. It is likely that most of the cases in endemic

presentaron dos casos de hantaviriosis causados por el hantavirus rio Mamoré procedentes de dos comunidades rurales de la Amazonia Peruana (29). Ambos pacientes evolucionaron a síndrome de distrés respiratorio del adulto y estado de choque refractario. Un paciente falleció y el otro se recuperó a los doce días. En ambos casos el diagnóstico fue molecular.

Entre 1999 y 2000 se notificaron 12 casos de hantavirus en Panamá, el hantavirus identificado en este país se denominó virus Choclo y se determinó que su huésped natural es *Oligoryzomys fulvescens* (30).

En el año 2004, se reportó la primera evidencia serológica de circulación de hantavirus en Colombia; los investigadores informaron una prevalencia de anticuerpos séricos contra hantavirus de 13.5% en trabajadores sanos de áreas rurales de los departamentos de Sucre y Córdoba (2). Posteriormente, en 2006, se detectó una prevalencia de 2.1% en 336 roedores capturados en once municipios del departamento de Córdoba (3). En 2012, un estudio demostró la infección en seres humanos utilizando antígenos de hantavirus de las cepas suramericanas Maciel (Argentina) y Araraquara (Brasil) (5). Se encontraron anticuerpos IgG en 10/288 (3.5%) sueros humanos, utilizando el antígeno Maciel y 21/288 con el antígeno Araraquara (7,34%), con títulos comprendidos entre 1/400 a 1/25600. De los especímenes IgG seropositivos 2 (0.7%) resultaron con títulos 1/400 de anticuerpos IgM anti-hantavirus Araraquara. Esto significaría que existen cepas colombianas que cruzan antigénicamente con estas cepas suramericanas o que estos virus también circulan en Colombia. En el 2012, se reportó una seropositividad a hantavirus en roedores de la subfamilia Murinae en el departamento de Sucre (Colombia); lo que demuestra la circulación de hantavirus en roedores del norte colombiano (31).

Síndromes infecciosos asociados a hantavirus en Suramérica. Si bien existen algunos síntomas y signos clínicos que son característicos de la infección hantavirus, su presencia o ausencia no es lo suficiente sensible o específica para permitir la diferenciación con cuadros clínicos causados por otros agentes infecciosos, solamente a partir de hallazgos clínicos. Por lo tanto, es aconsejable utilizar una aproximación sindrómica, en la cual la evaluación de la presencia de una infección por hantavirus se hace al mismo tiempo, de la causada por otros agentes que causan cuadros clínicos similares. Los hantavirus han sido asociados a 3 síndromes infecciosos: a) el síndrome febril de origen viral con síntomas respiratorios; b) el síndrome pulmonar; c) el síndrome febril hemorrágico con compromiso renal (32).

Tabla 3. Lab, blood chemistry and diagnostic image findings of some tropical diseases with hemorrhagic manifestations in South America.

Hemogram	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Leukocyte count	< 10,000 leukocytes / mm ³ range between 3,000 and 26,000/microl; Left deviation in 2/3 of the patients	Leukopenia with lymphopenia	Leukopenia with relative neutropenia	Leukocytosis, with the occasional presence of blasts	Normal, or elevated	Leukopenia
Thrombocytopenia	Only in serious cases	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Blood chemistry						
Liver function test	Very elevated bilirubin despite slightly increased transaminase levels (<200 IU/L)	Moderate elevation of transaminases	Severe liver necrosis with significant transaminase and bilirubin elevation	Moderate elevation of transaminases	Jaundice only in severe cases	Moderate elevation of transaminases
Hypoalbuminemia albuminuria	Occasional	Occasional	Yes	Occasional	Occasional	Occasional
Kidney function test	Acute kidney failure in 16 – 40% of patients	Normal	Frequent kidney failure with albuminuria	Only in severe cases	Infrequent kidney failure (<20% of the cases)	Proteinuria with normal creatinine values
Creatine kinase	CK increase in 50 % of the patients	Normal	Occasionally elevated	Normal	Normal	Normal
Coagulation test	Normal	Normal	Coagulopathies of liver origin	Moderately altered	Normal	Moderately altered
Diagnostic images						
Chest X-ray	Bilateral interstitial infiltrates compatible with non-cardiogenic pulmonary edema (severe cases)	Of little help by itself, pleural effusion	Of little help by itself, pleural effusion	Bilateral interstitial infiltrates compatible with non-cardiogenic pulmonary edema (severe cases)	Bilateral interstitial infiltrates compatible with non-cardiogenic pulmonary edema (severe cases)	Of little help

Table 4. Characteristics of the adult respiratory distress syndrome in South America.

Acute start
PaO ₂ > FiO ₂ ≤ 200
Bilateral biliary infiltrates
PCPW ≤ 18 mm Hg o lack of clinical evidence of left heart failure

Tabla 5. Causes of the adult respiratory distress syndrome in South America.

Bacteria	Mycobacteria	Parasitic	Virus	Other
Bacterial Pneumonia	Tuberculosis	<i>P. vivax</i> <i>P. falciparum</i>	Influenza	Organophosphates (paracuat)
Leptospira	Not applicable	Strongyloidiasis	Hantavirus	Snake bite
<i>S. tify</i>	Not applicable	<i>P. jirovenci</i>	Not applicable	Trauma
	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

Síndrome pulmonar por hantavirus.

Después del síndrome febril, algunos pacientes desarrollan el síndrome pulmonar asociado a hantavirus. A la tos imitativa se asocian signos de disnea, con taquipnea mayor a 24 respiraciones por minuto e hipoxemia (14,35) y se caracteriza por la escasez de hallazgos a la auscultación (Tabla 3). La taquipnea se considera un signo poco específico pero sensible de progresión de la enfermedad, El cuadro progresa rápidamente a insuficiencia respiratoria y se acompaña de un estado de *shock* que se manifiesta por oliguria e hipotensión y cambios del estado de conciencia. Las alteraciones pulmonares son compatibles con síndrome de distrés respiratorio del adulto (Tabla 4 y 5) (36). Los individuos gravemente enfermos pueden necesitar de la extracción de volúmenes importantes de secreciones respiratorias ricas en proteínas de sus vías respiratorias (33,34). Aunque inicialmente se observa un compromiso mayor a nivel pulmonar la fase tardía se caracteriza por una depresión miocárdica que lleva a un estado

though a greater pulmonary compromise is observed in the initial stage, the late stage is characterized by a myocardial depression that leads to a state of shock which does not respond to catecholamines. Echocardiography shows a significant reduction in the ejection fraction (35). This shock state differs from the septic shock by the presence of a normal or increased peripheral resistance. Generally, patients die of a refractory shock, even if hypoxia is treated properly (36).

In addition to the pulmonary manifestations, the clinical course of an Andes virus infection includes hemorrhagic symptoms due to the deterioration of kidney functions, which may require hemodialysis (36).

Recovery of spontaneous urine output defines their recovery stage of the respiratory failure period, and is characterized by the resolution of the non-cardiogenic pulmonary edema, fever and shock. The patient will enter into a polyuria stage eliminating several liters of urine per day, thus requiring a proper follow-up in order to prevent dehydration and electrolytic imbalances. Convalescence may last several months, characterized by exertional dyspnea. Functional respiratory tests performed on patients who have had the syndrome show alterations in their capability of diluting CO₂ as well as expiratory flow alterations compatible with the obstruction of small peripheral airways. A residual kidney compromise may remain a consequence of the functional kidney alterations during the convalescence stage (34,36).

The typical SPH lab alterations include an increase of hematocrit, thrombocytopenia <150000 platelet/mm³, marked leukocytosis >20000 with neutrophilia and relative lymphopenia (Table 2). Of these alterations, the first one to appear is thrombocytopenia, which may anticipate the respiratory failure picture in one or two days. Leukocytosis, on the other hand, has the latest appearance, and served as a much more specific parameter for the progress towards more severe conditions. The picture is accompanied with blood chemistry alterations including an increase in LDH and transaminases. Lactic acidosis onset, secondary to a poor tissue perfusion, is a symptom with a bad prognosis. Despite the alterations of partial thromboplastin time, there are no major hemorrhages, with the exception of the Andes virus infection (36,37). Radiological findings linked to a pulmonary hantavirus infection are characterized by the apparition of peribronchial cuffing and interstitial infiltrates with Kerley B lines (35).

de *shock* que no responde a las catecolaminas. La ecocardiografía muestra una reducción importante de la fracción de eyección (35). Este estado *shock*, se diferencia del presente en el *shock séptico* por la presencia de una resistencia periférica normal o aumentada. Los pacientes mueren generalmente de *shock* incorregible, aún si la hipoxemia es tratada adecuadamente (36).

La infección por el virus Andes cursa con un cuadro en el que están presentes, además de las manifestaciones pulmonares, síntomas hemorrágicos y por el deterioro en la función renal que puede requerir una terapia hemodialítica (36).

La recuperación de la diuresis espontánea define la fase de recuperación del periodo de insuficiencia respiratoria, y se caracteriza por la resolución del edema pulmonar no cardiogénico, de la fiebre y del *shock*. El paciente entra en una fase poliúrica donde elimina varios litros de orina al día, por lo que es necesario un adecuado seguimiento, para evitar la deshidratación y los desbalances electrolíticos. La convalecencia que puede durar varios meses, es caracterizada por la disnea de esfuerzo, Las pruebas funcionales respiratorias efectuadas en pacientes que han tenido el síndrome, evidencian alteraciones en la capacidad de dilución de CO₂ y alteraciones del flujo espiratorio compatibles con obstrucción de las pequeñas vías periféricas. Un compromiso renal residual puede permanecer como consecuencia de las alteraciones funcionales renales durante la fase de convalecencia (34,36).

Las alteraciones de laboratorio típicas del SPH son aumento del hematocrito, trombocitopenia <150000 plaqueta/mm³, leucocitosis marcada >20000 con neutrofilia y linfopenia relativa (Tabla 2). De estas alteraciones la primera que aparece es la trombocitopenia, que puede anticipar el cuadro de insuficiencia respiratoria de uno o dos días. Esta alteración de laboratorio no ayuda a distinguir estos pacientes de los que cursan con un cuadro más benigno. La leucocitosis en cambio de insurgencia más tardía, es un parámetro mucho más específico de progresión a cuadros severos. El cuadro se acompaña de alteraciones de la química sanguínea con aumento de la LDH y las transaminasas. La aparición de acidosis láctica, secundaria a pobre perfusión tisular, es un signo de mal pronóstico. A pesar de las alteraciones del tiempo de tromboplastina parcial, en general no se observan hemorragias mayores, salvo en el caso de la infección por virus Andes (36,37). Los hallazgos radiológicos ligados a la infección pulmonar por hantavirus se caracterizan por la aparición de manguitos peribronquiales e infiltrados intersticiales con líneas de Kerley B (35).

When should we suspect a pulmonary hantavirus syndrome with respiratory symptoms secondary to a hantavirus?

Must suspect the syndrome in any patient with a respiratory distress syndrome of unclear etiology, in endemic areas for the disease (37), especially if accompanied with fever, marked leukocytosis and thrombocytopenia, and bilateral interstitial infiltrates. Differential diagnosis of the syndrome in South America includes malaria, strongyloidiasis, and leptospirosis (Tables 2, 5).

Hemorrhagic febrile syndrome with kidney compromise

The hemorrhagic febrile syndrome with kidney compromise is caused by hantaviruses existing in Asia and Europe. No cases have been yet described in the Americas, and therefore this part will marginally refer to this clinical presentation (37). It is characterized by a specific initial stage, with high fever, along with crippling back pain and minor hemorrhagic signs. This state progresses towards hypotension and finally to an acute oliguria kidney failure with active urinary sediment in the sense of marked proteinuria with cylinders and hematuria. The stage can be accompanied of hemorrhagic stage with disseminated intravascular coagulation and hemorrhages in different organs (hemoptysis, hematuria, and bleeding in the gastrointestinal tract). Patients who survive enter into a polyuria stage with electrolyte imbalances (35).

Diagnosis. There is no set of clinical or laboratory pathognomonic signs of a hantavirus infection in endemic areas, thus the need for knowledge of local epidemiology as well as a high clinical suspicion (Table 6). Viral isolation of hantavirus is very difficult and therefore seldom used ordinary practice. In addition, this technique involves direct contact with the virus, which is highly infecting, and therefore it must be carried out only in labs with category 4 biosecurity. Since 1993, hantavirus-specific PCR-RI have been created to be used in category three labs, and which allow diagnosis during the acute stage of the disease. However, the sensitivity of this test is reduced during the convalescence stage (38, 39). In ordinary practice, serology is the most common used method to diagnose the disease. Almost every patient with SPH have a positive titer of IgM at the moment of evaluation. In a patient with a compatible clinical picture, the presence of positive ELISA titer or positive IFA IgM, allows for a presumptive diagnosis, which must be confirmed with the increase of IgG titers after 4 weeks (35,38,39).

¿Cuándo se debe sospechar un síndrome pulmonar por hantavirus con síntomas respiratorios secundario a hantavirus?

Hay que sospechar este síndrome en todo paciente con síndrome de distrés respiratorio de etiología no clara, en las zonas endémicas para la enfermedad (37), sobre todo si se acompaña de fiebre, leucocitosis marcada y trombocitopenia e infiltrados intersticiales bilaterales. El diagnóstico diferencial de este síndrome en Suramérica, incluye malaria, strongyloidiasis y leptospirosis (Tablas 2, 5).

Síndrome febril hemorrágico con compromiso renal

El síndrome febril hemorrágico con compromiso renal, es causado por los hantavirus existentes en Asia y Europa, aún no se han descrito casos en las Américas, por lo que solo esta parte se referirá marginalmente a esta presentación clínica (37). Se caracteriza por una fase inicial específica, con fiebre alta, acompañada de lumbalgia invalidante y signos hemorrágicos menores. Este estado progresa a hipotensión y finalmente a una insuficiencia renal aguda oligúrica con sedimento urinario activo en el sentido de proteinuria marcada con cilindros y hematuria. Esta fase se puede acompañar de una fase hemorrágica con coagulación intravascular diseminada y hemorragias en diferentes órganos (hemoptisis, hematuria, sangrado del tracto gastrointestinal). Los pacientes que sobreviven entran una fase poliúrica donde se pueden observar desbalances electrolíticos (35).

Diagnóstico. En las zonas endémicas no existe un conjunto de signos clínicos o de laboratorio que sean patognomónicos de la infección por hantavirus, por lo que son necesarios tanto el conocimiento de la epidemiología local como una alta sospecha clínica (Tabla 6). El aislamiento viral del hantavirus es muy difícil y por lo tanto poco utilizado en la práctica corriente. Además, esta técnica implica el contacto directo con el virus que es altamente infectivo, por lo que debe realizarse solamente en laboratorios de nivel de bioseguridad de categoría cuatro. Desde 1993 han sido creadas RCP-TI (reacción de la cadena de la polimerasa acoplada a transcriptasa inversa) específicas para hantavirus que pueden ser utilizadas en laboratorios de categoría tres y que permiten el diagnóstico del virus en la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, la sensibilidad de este test disminuye en la fase de convalecencia (38,39). En la práctica corriente, la serología es el método más utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Casi todos los pacientes con SPH tienen un título positivo de IgM en el momento de la evaluación. En un paciente con un cuadro clínico compatible, la presencia de un título de ELISA o IFA IgM positivo permite hacer un diagnóstico presuntivo, el cual debe confirmarse,

Tabla 6. Diagnosis and pathological compromise of some tropical diseases with hemorrhagic manifestations in South America.

Serological tests	Diagnosis					
	Gold standard MAT	ELISA IgM	ELISA IgM	ELISA IgM e IgG	IFA	ELISA IgM and IgG
Date of appearance of antibodies with respect to symptom onset	Antibodies appear between 7 and 10 days of symptom onset	Antibodies appear between 4 and 5 days of symptom onset	Antibodies appear between 7 and 10 days of symptom onset	Antibodies present with onset of severe symptoms	Antibodies appear between 7 and 10 days of symptom onset	Antibodies present with onset of severe symptoms
Severe forms						
Liver compromise	Frequent but not associated with hepatocellular necrosis	Occasionally secondary hepatitis	Frequent with severe liver necrosis	No	No	No
Kidney compromise	Intrinsic kidney failure (interstitial nephritis)	Rare, only pre-kidney failure	Intrinsic kidney failure with significant protein loss	Rare, generally pre-kidney	Rare, generally pre-kidney	Rare, generally pre-kidney
Lung compromise	Severe pulmonary hemorrhage	Only pleural effusion	No, only secondary hemorrhage	ARDS, non-cardiogenic pulmonary edema	Occasional, non-cardiogenic pulmonary edema and interstitial pneumonia	No, only secondary hemorrhage
Central nervous system compromise	Rare, meningoencephalitis, aseptic meningitis	Rare, encephalopathy and encephalitis	Metabolic secondary encephalopathy	No	Frequent meningoencephalitis	Frequent, encephalopathy, rare encephalitis
Hemorrhagic manifestations	Rare	Frequent	Frequent, coagulopathy secondary to liver failure	Rare, Only in the Andes virus case	Rare	Frequent
Other	Uveitis, myocarditis	myocarditis		Lactic acidosis, myocarditis with a significant reduction of the ejection fraction	Gangrene, hyponatremia, myocarditis	Myocarditis, arthritis, orchitis

Treatment. Even though the hantavirus infection is a potentially deadly disease, most of the patients course with a moderate picture that only needs proper hydration antipyretics and anti-inflammatories (35). The care of patients with severe signs must include some aggressive management. There are four crucial points in this treatment: a) early recognition of severe cases; b) isolation; c) admission to intensive care units; d) antiviral drug supply.

Early recognition of severe cases. Proper triage is indispensable in managing this disease. Patients with comorbidities such as kidney failure, diabetes or heart failure have a higher mortality risk and therefore must be hospitalized. The PAHO considers the need for a proper evaluation including pulse oximetry, hemogram, and a chest X-ray. Patients with hypoxemia <90% and/or thrombocytopenia <130000 mm³ with or without leucocytes and/or interstitial infiltrates in the X-rays must be considered as high risk patients. However, this approach has not been confirmed in prospective studies, and therefore a 24-hour observation

con el aumento de los títulos de IgG a distancia de 4 semanas (35,38,39).

Tratamiento. Aunque la infección por hantavirus es una enfermedad potencialmente mortal, la mayor parte de los pacientes cursan con un cuadro de gravedad moderada, que necesita solamente de una adecuada hidratación y del uso de antipiréticos y antiinflamatorios (35). La gestión de los pacientes con signos de severidad pasa por un manejo agresivo. Existen cuatro puntos cruciales en la gestión: a) el reconocimiento precoz de los casos severos; b) el aislamiento; c) la admisión en cuidado intensivo; d) la suministración de fármacos antivirales

Reconocimiento precoz de los casos severos. Un adecuado triage es indispensable en la gestión de esta enfermedad. Los pacientes con comorbididades como insuficiencia renal, diabetes o falla cardiaca tienen un riesgo de mortalidad mayor y por lo tanto deben ser hospitalizados. La OPS considera que debe efectuarse una valoración que incluya una oximetría de pulso, un cuadro hemático y una radiografía de tórax. Los pacientes

and reassessment must be ensured for all patients in epidemic conditions (35). In cases with a clear suspicion, transferring the patient to an institution to provide invasive mechanical ventilation is a lifesaving measure, and must be made once the diagnosis has been considered.

Isolation. Some observations indicate that patients infected by Andes y Sin Nombre viruses may transmit the virus from one person to another by air. Therefore, isolation to prevent contact with blood, but in the fluids, and respiratory secretions is recommended for this type of patients (40,41).

Admission to intensive care. En la mayoría de los textos de medicina tropical es usual cuando se discuten las enfermedades tropicales que carecen de una terapia específica se mencionan vagamente las medidas de soporte. Most of the texts that deal with tropical diseases that lack of specific therapy vaguely mention support measures. However, due to the global dengue epidemic, several research groups have demonstrated that aggressive management of tropical viral diseases through clinical protocols is associated with a reduction of mortality rates even in the absence of specific antiviral drugs (34). SPH produces a severe picture with respiratory compromise, and therefore the patient must be transferred to an intensive care unit, where they can receive continuous monitoring, respiratory support, red blood cell or platelet transfusions, and correction of metabolic and electrolytic imbalances (14).

The measures associated with a reduction in mortality rates are: a) early transfer to an intensive care unit; b) aggressive management with early intubation. c) shock management with a cautious infusion of fluids and an early start of catecholamines (42, 43). D) severe cardiogenic shock management with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (44). Some authors recommend the use of broad-spectrum antibiotics until excluding other pathologies which, like leptospirosis or bacterial sepsis, course with similar respiratory pictures. In the case of the Andes virus infection associated with hemorrhagic syndrome and kidney failure, transfusions and an early start of blood filtration are crucial in managing these patients. During the polyuria stage, UCI observation is useful to ensure a proper fluid balance and to correct electrolytic imbalances (14).

con hipoxemia <90% y/o trombocitopenia <130000 mm³ con o sin leucocitos y/o infiltrados intersticiales en la radiografía deben considerarse a alto riesgo. Sin embargo, esta aproximación no ha sido confirmada en estudios prospectivos, por lo que en condiciones epidémicas una observación de al menos 24 horas y una revaloración debe ser garantizada a todos los pacientes (35). En los casos en que exista una clara sospecha el traslado a una institución donde sea posible la ventilación mecánica invasiva es una medida salvavidas y debe realizarse una vez se ha considerado el diagnóstico.

Aislamiento. Existen algunas observaciones que indican que los pacientes infectados por los virus Andes y Sin Nombre pueden ser transmitidos de persona a persona a través de partículas aerosolizadas. Por lo que es aconsejable un aislamiento que evite el contacto con sangre, fluidos corporales y secreciones respiratorias, en este tipo de pacientes (40,41).

Admisión en cuidados intensivos. En la mayoría de los textos de medicina tropical es usual cuando se discuten las enfermedades tropicales que carecen de una terapia específica se mencionan vagamente las medidas de soporte. Sin embargo, a causa de la epidemia global de Dengue, ha sido demostrado por diferentes grupos de investigación que el manejo agresivo de las enfermedades virales tropicales, a través de protocolos clínicos se asocia con una reducción de la mortalidad aún en ausencia de fármacos antivirales específicos (34). El SPH produce un cuadro severo con compromiso respiratorio el paciente debe ser trasladado a la unidad de cuidado intensivo, donde pueden recibir además de un monitoreo continuo, un soporte respiratorio, transfusiones, y corrección de los desbalances metabólicos y electrolíticos (14).

Las medidas que se ha asociado con una reducción de la mortalidad son: a) el traslado precoz a la unidad de cuidado Intensivo; d) la gestión agresiva de la con una intubación precoz. c) el manejo del *shock* con infusión cautelosa de líquidos e inicio precoz de las catecolaminas (42,43); d) el manejo del *shock* cardiogénico severo con oxigenación extracorpórea a través de membrana (ECMO) (44). Algunos autores aconsejan el uso de antibióticos de amplio espectro hasta la exclusión de otras patologías que, como la leptospirosis o la sepsis bacteriana, cursan con cuadros respiratorios similares. En el caso de la infección por virus Andes que se asocia con síndrome hemorrágico e insuficiencia renal, las transfusiones y el inicio precoz de la hemofiltración son cruciales en el manejo de estos pacientes. Durante la fase poliúrica, una vigilancia en UCI es aún útil para asegurar un balance hídrico adecuado y corregir los desbalances electrolíticos (14).

Antiviral drug use. Ribavirin is active on the Sin Nombre virus in in vitro and animal studies. However, its activity has not been yet confirmed in clinical studies on humans. The design of these studies involving a small number of patients does not allow definitive conclusions (45).

Acknowledgements.

This review was made within the research proposal FMV-01-14 funded by the Universidad de Córdoba, about emerging and re-emerging viruses in bats; this project will contribute to tropical medicine doctoral formation of two of its authors.

Administración de fármacos antivirales. La ribavirina es activa sobre el virus Sin Nombre en estudios realizados in vitro y animales, sin embargo, su actividad no ha podido ser corroborada en los estudios clínicos realizados en humanos. El diseño de estos estudios que involucra un pequeño número de pacientes no permite obtener conclusiones definitivas (45).

Agradecimientos.

Esta revisión se hizo dentro del marco de la propuesta de investigación FMV-01-14 financiada por la Universidad de Córdoba (Colombia), sobre virus emergentes y re-emergentes en murciélagos; el proyecto contribuirá a la formación doctoral de dos de sus autores en medicina tropical.

REFERENCIAS

1. Clement J, Maes P, Lagrou K, Van Ranst, Lameire N. A unifying hypothesis and a simple name for a complex globally emerging infection hantavirus disease. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(1):1-5
2. Mattar S, Parra M. Serologic evidence of hantavirus infection in human, Colombia. *Emerge. Infect. Dis.* 2004; 10:2263-2264.
3. Alemán A, Iguarán H, Puerta H, Cantillo C, Mills J, Ariz W, et al. Primera evidencia serológica de infección por hantavirus en roedores en Colombia. *Rev Salud Pública.* 2006;8(1):1-12.
4. Londoño AF, Díaz FJ, Agudelo-Florez P, Levis S, Rodas JD. Genetic evidence of hantavirus infections in wild rodents from northwestern Colombia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011; 11:701-870.
5. Guzmán C, Mattar S, Levis S, Pini N, Figueredo LT, Mills J, et al. Seroprevalence of hantavirus in humans and rodents using Araraquara and Maciel antigens, Caribbean Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(2):167-171.
6. Mattar S, Tique V, Miranda J, Montes E, Garzon D. Undifferentiated tropical febrile illness in Cordoba, Colombia: Not everything is dengue. *J Infect Public Health.* 2017;S1876-0341(16)30153-30158.
7. Schmaljohn C. Bunyaviridae. In: Wilkins LW, editor. *Fields virology.* 5th edition. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1742-89.
8. Albornoz A, Hoffmann AB, Lozach PY, Tischler ND. Early bunyavirus-host cell interactions. *Viruses.* 2016; 8(5):143-164.
9. Moreno SHN, Rangel GSI, Thompson BMR, García MJL, Lara LM, Piña LC. Síndrome pulmonar por hantavirus, una amenaza latente en México. *Rev Esp Méd Quir.* 2014; 19:96-103.
10. Cifuentes-Muñoz N, Salazar-Quiroz N, Tischler ND. Hantavirus Gn and Gc. Envelope glycoproteins: key structural units for virus cell entry and virus assembly. *Viruses.* 2014;21;6(4):1801-1822.
11. Spiropoulou C, Goldsmith C, Shoemaker T, Peters C, Compans R. S Sin Nombre virus glycoprotein trafficking. *Virology.* 2003;308:48-63.
12. Montoya-Ruiz C, Díaz FJ, Rodas JD. Recent evidence of hantavirus circulation in the American tropic. *Viruses.* 2014;14;6(3):1274-1293.
13. Salazar-Bravo J, Ruedas LA, Yates TL. Mammalian reservoirs of arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 262:25-63.

14. Navarrete M, Hott M, Caroca J, Leyton L, Venegas N, Ismail K, et al. Correlación entre criterios clínicos y de laboratorio de casos notificados por sospecha de hantavirrosis y el resultado de la técnica de referencia. *Rev. chil. Infectol* 2016; 33(3): 275-281.
15. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(2):412-441.
16. Padula P, Edelstein A, Miguel S, López N, Rossi C, Rabinovich R. Brote epidémico del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina, evidencia molecular de la transmisión de persona a persona del virus Andes. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58(1):27-36.
17. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-917.
18. Núñez JJ, Fritz L, Knust B, Buttke D, Enge B, Novak M, et al. Hantavirus Infections among Overnight Visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(3):386-393.
19. Da Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, Veiga APR, Canzian M, Marotto PCF, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39:231-234.
20. Iglesias AA, Bellomo CM, Martínez VP. Síndrome pulmonar por hantavirus en Buenos Aires, 2009-2014. *Medicina (B. Aires)*. 2016;76(1):1-9.
21. Pantozzi F, Bolzán A, Masana M. Perfil clínico epidemiológico de infección por hantavirus en la provincia de Buenos Aires, Argentina, periodo 1996- 2009. *Rev Chil Salud Pública* 2011;15(3):155-164.
22. Belomo C, Nudelman J, Kwaszka R, Vásquez G, Cantoni G, et al. Expansión geográfica del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina informe del caso más austral. *Medicina (Buenos Aires)*. 2009; 69:647- 650
23. Toro J, Vega AS, Khan JN, Mills P, Padula W, Terry Z, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4:687-694.
24. Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología: Boletín Epidemiológico de Hantavirus. <http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Hantavirus/Hantavirus.pdf>.
25. Bharadwaj M, Botten J, Torrez-Martinez N, Hjelle B. Río Mamore virus: genetic characterization of a newly recognized hantavirus of the pygmy rice rat, *Oligoryzomys microtis*, from Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57(3):368-374.
26. Delfraro A, Tomé L, D'Elía G, Clara M, Achával F, Russi J, et al. Juquitiba-Like hantavirus from 2 nonrelated rodent species, Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2008;14 (9):1447-451.
27. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, et al. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* 1997;115-127.
28. Iсурralde A, Paéz M. Situación epidemiológica del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH). Paraguay 200-2004. *Mem. Inst Invest Cienc Salud*. 2008;6(1):28-33.
29. Casapía M, Mamani E, García MP, Miraval ML, Valencia P, Quino AH, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus (virus Río Mamoré) en la Amazonia Peruana. *Rev Peru Med Exp salud pública*. 2012; 29(3): 390-395.
30. Armien B, Pascale JM, Bayard V, Muñoz C, Mosca I, Guerrero G, et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(6):682-687.
31. Blanco P, Arroyo S, Corrales H, Pérez J, Álvarez L, Castellar A. Evidencia serológica de infección por hantavirus (Bunyaviridae: Hantavirus) en roedores del Departamento de Sucre, Colombia. *Rev. salud pública*. 2012;4(5):755-764.
32. Kumar A, Krishnamurthy K, Nielsen A. Hantavirus infection among children hospitalized for febrile illness suspected to be dengue in Barbados. *J Infect Public Health*. 2016;9(1):81-87.
33. Lima DM, Sabino-Santos J, Oliveira AC, Fontes RM, Colares JK, Araújo FM, et al. Hantavirus infection in suspected dengue cases from State of Ceará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(6):795-6.

34. Baró AM, Vergara OJ, Navarrete CM. Hantavirus en Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. *Rev. méd. Chile.* 1999;127(12):1513-152.
35. Yoshimatsu K, Arikawa J. Serological diagnosis with recombinant N antigen for hantavirus infection. *Virus Res* 2014; 187:77–83
36. Lederer S, Lattwein E, Hanke M, Sonnenberg K, Stoecker W, et al. Indirect immunofluorescence assay for the simultaneous detection of antibodies against clinically important old and new world hantaviruses. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(4): e2157. doi:10.1371/journal.pntd.0002157.
37. Amada T, Yoshimatsu K, Koma T, Shimizu K, Gamage C, et al. Development of an immunochromatography strip test based on truncated nucleocapsid antigens of three representative hantaviruses. *Virology* 2014; 11:87. doi: 10.1186/1743-422X-11-87.
38. Mattar S, Guzmán C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13(8):939-946.
39. Vial C, Martínez-Valdebenito C, Ríos S, Martínez J, Vial PA, Ferrer M, et al. Molecular method for the detection of Andes hantavirus infection: validation for clinical diagnostics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(1):36-39.
40. Schwarz TF, Zaki SR, Morzunov S, Peters CJ, Nichol S.T. Detection and sequence confirmation of Sin Nombre virus RNA in paraffin-embedded human tissues using one-step RT-PCR. *J Virol Methods.*1995; 51(2-3):349-356.
41. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly.* 2014;144: w13937.
42. Martínez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1848-1853.
43. Firth C, Tokarz R, Smith D, Nunes M, Bhat M, Elizabeth R, et al. Diversity and distribution of hantaviruses in South America. *Virology* 2012;86(24):13756-13766.
44. Westovera J, Sefinga E, Bailey W, Van Wettere AJ, Junga K, Dagle A, et al. Low-dose ribavirin potentiates the antiviral activity of favipiravir against hemorrhagic fever viruses *Antiviral Res.* 2016 126:62–68.
45. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger C, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1307-1313.