

Original

Epidemia de infección por Hantavirus en el Chaco Paraguayo. - 2001

Vázquez C.¹, Bobadilla M.L.¹, Villalba S.¹, Coluchi N.¹¹Laboratorio Central de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción-Paraguay

RESUMEN

Durante el año 2001, se produjo un inusual aumento de casos de infección por hantavirus en el Chaco paraguayo, derivando en la mayor epidemia de esta patología en el país, desde su primera detección en 1995. Con el objetivo de describir las características epidemiológicas del evento, se recolectaron datos clínico-epidemiológicos de los pacientes, datos ambientales de los sitios afectados y se tomaron muestras de suero de 228 casos sospechosos y 77 contactos de casos confirmados, que fueron analizados por ELISA para la detección de anticuerpos IgM e IgG contra hantavirus. Fueron confirmados 98 casos, 16 contactos asintomáticos (20%) resultaron con IgG positiva, y uno presentó también IgM. La mayoría de los casos se registraron entre los meses de abril y julio, posterior a un periodo de intensas lluvias y gran producción agrícola. La mayor tasa de incidencia se encontró en Boquerón mientras que la letalidad fue mayor en presidente Hayes. La sintomatología varió desde cuadros leves con síndrome febril inespecífico hasta SPH con falla multiorgánica y muerte en 6 personas. Se presentó dificultad respiratoria en 57% de los casos y distrés respiratorio agudo en 27%. En esta epidemia hemos encontrado alta seroprevalencia de anticuerpos en personas asintomáticas, así como infección confirmada con cuadros leves y moderados que no corresponden a la típica definición de SPH. El gran número de casos confirmados coincide con un aumento en la población de roedores en la zona de ocurrencia.

Palabras claves: Hantavirus, zoonosis, epidemia, síndrome pulmonar por hantavirus, Paraguay

ABSTRACT

Epidemic of infection with Hantavirus in Chaco Paraguayo. - 2001

During 2001, there was an unusual increase in cases of Hantavirus infection in the Paraguayan Chaco, resulting in the largest epidemic of this disease in the country, since its first detection in 1995. With the objective of describing the epidemiological characteristics of the event, collected patients clinical and epidemiological data, environmental data of the affected sites and serum samples taken from 228-suspected cases and 77 contacts of confirmed cases, analyzed by ELISA for the detection of IgM and IgG antibodies against Hantavirus. Ninety-eight cases confirmed, 16 asymptomatic contacts (20%), resulted in positive IgG, one also presented IgM. The majority of cases recorded between the months of April and July, after a period of heavy rains and large agricultural production. The highest incidence rate found in Boquerón while lethality was higher in President Hayes. Symptomatology varied from mild symptoms with nonspecific febrile syndrome to HPS with multiorgan failure and death in six people. Respiratory difficulty occurred in 57% of cases and acute respiratory distress in 27%. In this epidemic, we found high seroprevalence of antibodies in asymptomatic people, as well as confirmed infection with mild and moderate symptoms that do not correspond to the typical definition of HPS. The large number of confirmed cases coincides with an increase in the rodent population in the area of occurrence.

Keywords: Hantaviruses, zoonosis, epidemic, hantavirus pulmonary syndrome, Paraguay

Autor para correspondencia:

Dra. Cynthia Vázquez. Laboratorio Central de Salud Pública y Bienestar Social.
Correo electrónico: cynthiavlm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los hantavirus, mundialmente distribuidos, constituyen un severo problema de Salud Pública como causantes de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) que es una forma de enfermedad cardiopulmonar severa y frecuentemente fatal¹.

El género Hantavirus, familia Bunyaviridae, comprende aproximadamente 30 virus distintos, incluyendo aquellos que causan (FHSR) y (SPH).² Estos virus están asociados a roedores como sus reservorios específicos en la naturaleza y son transmitidos a los humanos por inhalación de aerosoles contaminados con excretas infecciosas de roedores o más raramente por mordedura de un animal infectado³.

Los hantavirus causantes del SPH en América, fueron identificados en 1993 debido a un brote con alta mortalidad ocurrido en el sudoeste de los Estados Unidos.⁴⁻⁵ Posteriormente se identificaron casos de SPH en 6 países de Sudamérica⁶⁻¹¹.

En Paraguay se detectó por primera vez la presencia de hantavirus en el año 1995, durante un brote con 17 casos confirmados de SPH en la región occidental del país, denominada Chaco Paraguayo. Estudios retrospectivos revelaron además otros casos compatibles con SPH desde 1987⁸.

Solamente 2 (11,7%) de los 17 pacientes confirmados en 1995 fallecieron, sugiriendo que el SPH en esta región podría tener menor mortalidad que el Sin Nombre Virus (SNV) asociado a SPH en los Estados Unidos. La alta prevalencia de anticuerpos contra hantavirus hallada en la población general asintomática de la zona del brote, refuerza esta idea¹²⁻¹⁴.

El roedor más comúnmente hallado en la investigación post-epidémica, el *Calomys laucha*, que también fue el de mayor seroprevalencia de anticuerpos contra hantavirus, fue más tarde implicado como el reservorio del agente causal del brote, el virus Laguna Negra¹⁵.

En los años siguientes al brote de 1995 el número de casos disminuyó a un promedio de 5 por año¹⁶ y fue identificada una variante diferente al virus Laguna Negra en dos pacientes paraguayos con SPH.¹⁷ Sin

embargo en los últimos meses del año 2000 empezó a reportarse un mayor número de casos y en el año 2001 se produjo la mayor epidemia de infección por hantavirus del país.

El objetivo del presente estudio fue describir las principales características de la epidemia de infección por hantavirus ocurrida en el año 2001 en el Chaco Paraguayo, a fin de detectar posibles factores o determinantes involucrados, que pudieran ser estudiados en investigaciones analíticas posteriores para determinar asociaciones causales y recomendar medidas de prevención y control de futuros brotes.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Estudio: Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal.

Área de estudio: El Chaco Paraguayo está situado al oeste del río Paraguay, que divide al país en dos regiones muy contrastantes. Está constituido por tres departamentos: Presidente Hayes, Boquerón y Alto Paraguay. El Gran Chaco forma parte excepto en el extremo occidental— de una llanura aluvial que se extiende desde Paraguay hacia Bolivia en dirección oeste, hacia Argentina en dirección sur y hacia Brasil en dirección este. Es la región más cálida y seca del país, con un promedio de precipitaciones anuales de 800mm en los años 1998 al 2002.

La parte sureste de la región constituye una planicie seca y ondulada, con campos y áreas boscosas. En la porción noroeste la topografía es más accidentada, con dunas arenosas y elevaciones de poca altura. La zona central, más aplanada y de poco declive, constituye un área de campos abiertos con algunos pantanos y vegetación espinosa y de tunas.

Es la región menos poblada del país, variando de 1Hte. / Km² en el sur hasta 1Hte. / 10 Km² en el norte. Más del 60% de la población reside en área rural. Los residentes de esta región representan tres grupos socioculturales distintos: los colonos menonitas de ascendencia predominantemente europea, los paraguayos criollos descendientes de la unión de indígenas con españoles y los indígenas nativos de esta región sudamericana. Las prácticas culturales, estilos de vida,

condiciones de vida y otras características varían entre estos grupos.

Población Estudiada: Fueron incluidos 228 casos sospechosos de SPH o infección por hantavirus reportados por los distintos centros asistenciales del Chaco Paraguayo entre enero y diciembre del año 2001. Fue utilizada la siguiente definición de caso sospechoso de SPH: "Toda persona previamente saludable que reside, trabaja o estuvo de viaje en el Chaco Paraguayo en el periodo del brote; y que cumple con los siguientes criterios: 1) Fiebre o historia de fiebre (de no más de dos semanas de duración); 2) al menos dos de los siguientes síntomas: mialgias, dificultad para respirar, dolor de pecho, dolor abdominal, náuseas o vómitos, o tos; y 3) Radiografía de tórax con evidencia de infiltrado intersticial bilateral o infiltrado micronodular o edema pulmonar bilateral o síndrome de distress respiratorio agudo".

Sin embargo, también se incluyeron personas que no se ajustaron estrictamente a la definición de caso sospechoso de SPH, debido a la gran cantidad de pacientes con cuadros leves que acudieron a los centros asistenciales de la zona.

Se definió como caso confirmado a todo caso sospechoso del que se obtuvo confirmación por al menos uno de los siguientes estudios de laboratorio: presencia de anticuerpos IgM específicos contra hantavirus, o un incremento de cuatro veces o mayor en los títulos de anticuerpos IgG.

Se estudiaron también contactos asintomáticos de 21 casos confirmados de SPH, en total de 77 personas, para evaluar la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus, y posibles mecanismos de transmisión. Se consideró contacto a toda persona relacionada al caso confirmado en el ambiente domiciliario, laboral u otros. Fueron colectadas muestras de sangre de los casos sospechosos y sus contactos para estudios serológicos, así como también datos clínico-epidemiológicos mediante un instrumento utilizado para la vigilancia de la patología en estudio.

Estudios Serológicos: Fueron procesadas 228 muestras de suero de pacientes con sospecha clínica de infección por Hantavirus, segundas muestras de 49 de estos pacientes y 77 muestras de contactos de casos confirmados.

Para la detección de anticuerpos contra hantavirus en suero, se realizó la técnica ELISA utilizando como antígeno la nucleoproteína recombinante del virus Andes. Para determinar anticuerpos tipo IgM, se utilizó la técnica ELISA de captura ↔ de IgM, y para anticuerpos IgG un ELISA directo según fue descrito por Padula et al¹⁸.

Evaluación Ambiental: Datos sobre precipitaciones pluviales en el área estudiada fueron proveídos por la Dirección de Meteorología e Hidrología de la Aeronáutica Civil Nacional. Datos sobre producción agrícola en el Chaco fueron proveídos por el Ministerio de Agricultura y Ganadería, y por la Dirección General de Estadísticas Encuestas y Censos.

Fueron entrevistados informantes claves residentes en las colonias menonitas, pacientes y familiares de los mismos; acerca de su percepción en cuanto a la presencia de roedores en las zonas de donde provenían los casos confirmados.

RESULTADOS

Confirmación de casos y seroprevalencia en Contactos: De 228 casos sospechosos de infección por hantavirus reportados en el Chaco Paraguayo entre enero y diciembre de 2001, 98(43%) fueron confirmados serológicamente por determinación de anticuerpos IgM e IgG contra hantavirus.

De 77 contactos de casos confirmados estudiados, 16(21%) presentaron seroprevalencia de anticuerpos IgG, y uno de ellos también resultó con IgM positivo.

Perfil demográfico: El rango de edades de los casos confirmados fue de 12 a 70 años, siendo la faja etaria más afectada la de 25 a 35 años y predominio del sexo masculino (79%). El mayor número de casos se registró entre los menonitas (44%), y el menor porcentaje se encontró en los indígenas (21%). La ocupación más

Tabla 1. Datos demográficos de casos confirmados de infección por hantavirus y contactos con seroprevalencia de anticuerpos contra hantavirus. Chaco Paraguayo 2001.

	CASOS CONFIRMADOS N=98		CONTACTOS N=16	
	Nº	%	Nº	%
Sexo				
masculino	77	(79)	12	(75)
femenino	21	(21)	4	(25)
Edad (años)				
promedio	31		35	
rango	12 - 70		17 - 65	
Etnia				
indígena	21	(21)	10	(63)
paraguayo	32	(33)	2	(12)
menonita	43	(44)	4	(25)
otro	2	(2)	0	
Ocupación				
trabajador rural	46	(47)	-	-
ama de casa	16	(17)	-	-
lechero	14	(14)	-	-
estudiante	6	(6)	-	-
mecánico	2	(2)	-	-
docente	2	(2)	-	-
albañil	2	(2)	-	-
otros/desconocido	10	(10)	-	-

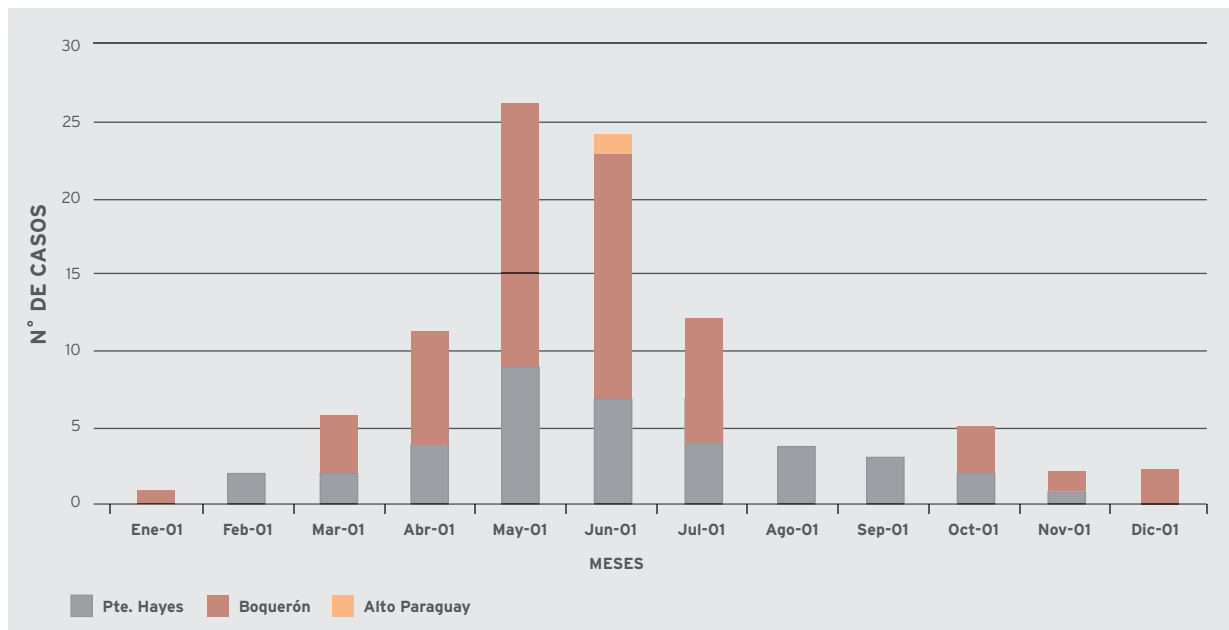


Figura 1. Distribución mensual de casos confirmados de infección por hantavirus. Chaco Paraguayo - 2001.

común entre los casos confirmados fue la de trabajador rural (47%), que incluye tareas relacionadas a la agricultura y ganadería fundamentalmente; 16% de los casos estuvo representado por amas de casa, y 14% por actividades relacionadas con la producción lechera (empleados de tambos, ordeñadores de vacas, etc.).

Entre los contactos con seroprevalencia de anticuerpos, el rango de edades fue de 17 a 65 años también con predominio del sexo masculino. La mayoría de los contactos seroprevalentes fueron indígenas (63%), seguidos de los menonitas (25%) y por último los paraguayos criollos. No se obtuvieron datos de ocupación de los contactos (Tabla 1).

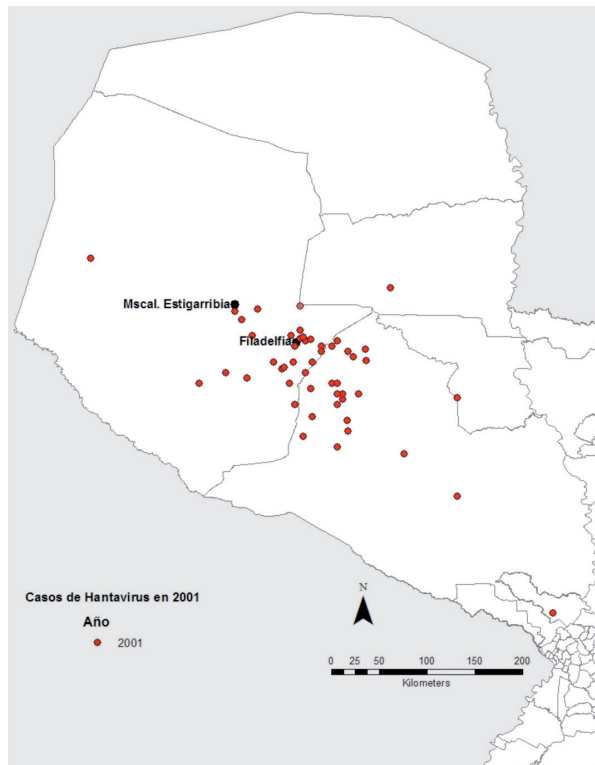


Figura 2. Localización de casos confirmados de infección por hantavirus. Chaco Paraguayo - 2001.

Distribución geográfica y temporal de los casos: El primer caso fue confirmado en la tercera semana de enero del 2001, y el último en la segunda semana del mes de diciembre del 2001, con casos confirmados regularmente durante todos los demás meses del año, y un pico en los meses de mayo y junio (Figura 1).

La mayoría de los casos se registró en la parte central del Chaco en el límite entre los departamentos de Boquerón y Presidente Hayes, aunque también se confirmaron algunos casos en zonas algo más alejadas hacia el suroeste y un caso en el departamento de Alto Paraguay (Figura 2). Sin embargo, los hemos incluido en el estudio de la epidemia, por la importancia de se-

Tabla 2. Tasas de ataque y de letalidad por departamento y por distrito. Epidemia de infección por hantavirus. Chaco Paraguayo - 2001.

DEPARTAMENTO	DISTRITO	TASA DE ATAQUE X 10.000 HTES.	TASA DE LETALIDAD
Pte. Hayes	Villa Hayes	6,1	4/35 (11,4 %)
	Pto. Pinasco	2,5	0
	B. Aceval	0,8	0
	Total	5,0	4/37 (10,8%)
Boquerón	Mcal. Estigarribia	14,6	2/60 (3,3%)
Alto Paraguay	La Victoria	1,5	0
Total		8,0	6/ 98 (6,1%)

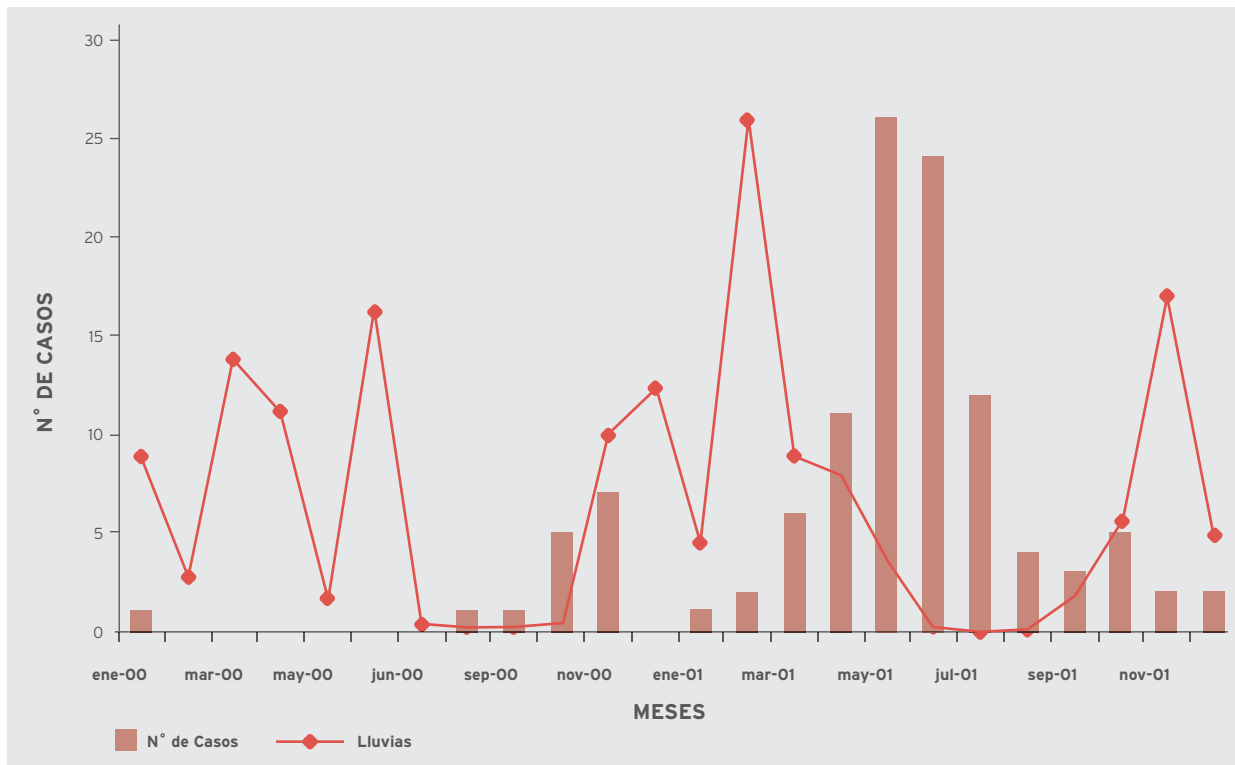


Figura 3. Precipitación pluvial (Iluvias) mensual y casos de Hantavirus por mes. Chaco Paraguayo 2000 - 2001.

ñalar la extensión de esta patología en el país, por haberse reportado dentro del mismo periodo de tiempo, y por pertenecer a áreas geográficas con características más o menos similares dentro de la misma región.

Las tasas de ataque y de letalidad por departamento y por distrito se detallan en la tabla 2.

Hallazgos clínicos y laboratoriales: La sintomatología varió desde cuadros leves con un síndrome febril inespecífico en 3 pacientes ambulatorios, hasta SPH con falla multiorgánica y muerte en 6 casos; pasando por cuadros moderados de distintos grados de severidad en otros. Se presentó dificultad respiratoria en 57% de los casos variando de moderada a un distress respiratorio agudo en 27% de los pacientes. En los datos laboratoriales resalta la plaquetopenia en el 81% de los pacientes y 29% con hematocrito mayor a 45% (este último se observó en cuadros moderados y graves).

Tabla 3. Principales hallazgos clínicos y laboratoriales en 70 casos Confirmados de infección por hantavirus. Chaco Paraguayo - 2001.

	Nº	%
Fiebre	69	(99)
Mialgias	62	(89)
Tos	45	(64)
Dificultad respiratoria	40	(57)
Nauseas o vómitos	39	(56)
Dolor abdominal	37	(53)
Distress respiratorio agudo	26	(27)
Plaquetopenia (menos de 150.000/mm3)	57	(81)
Hematocrito mayor a 45%	25	(36)
Leucocitosis (mayor a 10.000/mm3)	18	(26)

Se logró obtener datos clínicos y laboratoriales completos solamente en 70 de los 98 casos confirmados. Los principales hallazgos se resumen en la tabla 3. Solamente 30 pacientes cumplieron estrictamente con la definición de caso sospechoso de SPH. Todos los contactos analizados permanecieron asintomáticos durante el periodo de estudio.

Datos Ambientales: La precipitación pluvial en el Chaco Central para el mes de febrero en los años 1998 a 2000 fue de 44,4mm, mientras que en febrero del año 2001 fue de 259,5mm; 6 veces más que el promedio de los tres años anteriores, y 9 veces más que el año inmediatamente anterior (27,7mm). El pico de lluvias en febrero del 2001 fue seguido de una época relativamente seca entre mayo y setiembre del mismo año, coincidiendo con la aparición del mayor número de casos de infección por hantavirus (Figura 3).

Los principales productos agrícolas del Chaco central (sorgo, maní, sésamo y tártago), sumaron en el año 2001 una producción 2,5 veces mayor que en el año 2000.

Según miembros de las cooperativas en las colonias menonitas, hubo un aumento de la población de roedores de todas las especies, principalmente en el área agrícola de las colonias. Este dato coincidió con la encuesta de pacientes y familiares, según la cual el 67% de los casos confirmados detectó la presencia de

roedores en su domicilio o lugar de trabajo, y un 30 % afirmó haber tenido contacto directo con roedores.

DISCUSIÓN

Este reporte describe la mayor epidemia de Infección por hantavirus en el Paraguay desde su primera detección en el país en 1995. Desde enero a diciembre del año 2001, fueron confirmados serológicamente 98 casos de Infección por Hantavirus en el Chaco Paraguayo, lo que constituye un gran salto en los registros, considerando que desde 1995 hasta mediados del año 2000 el total de casos llegaba a 531⁶.

El patrón de distribución geográfica por departamento y por distrito de los casos de infección por hantavirus, sugiere que existe un foco principal de infección en torno a las colonias menonitas asentadas en Boquerón en el límite sureste con Pte. Hayes. Sin embargo, fueron detectados algunos casos más alejados de esa zona, uno de ellos al sur muy cerca del límite con la capital del país, uno al noroeste y otros hacia el este; lo que da una idea de que este problema de salud está más extendido de lo que inicialmente se pensaba, hecho que debe ser considerado al diseñar futuras intervenciones.

Aunque la tasa de incidencia más alta se encontró en el departamento de Boquerón, en Pte. Hayes hubo mayor letalidad. Esto probablemente esté explicado por la existencia de mejor acceso a servicios de salud adecuados en Boquerón, lo que mejora tanto la detección de casos como el tratamiento oportuno de los mismos.

El área de mayor concentración de casos corresponde a la zona agrícola y ganadera más productiva del Chaco, lo cual es consecuente con el hallazgo del mayor porcentaje de casos confirmados en hombres jóvenes en edad productiva, principalmente menonitas, y trabajadores rurales; lo que implicaría a estas actividades, especialmente las relacionadas a la agricultura como posible factor de riesgo para contraer la enfermedad. Este hecho estaría relacionado con una mayor exposición a roedores en las zonas agrícolas, en donde posiblemente estos animales encuentran condiciones adecuadas para reproducirse por la disponibilidad de alimento abundante. Debe considerarse, además, que el hábitat natural de los roedores ha sido invadido y modificado por los colonos para adaptar el suelo chaqueño a la agricultura, lo que favorece la interacción de los roedores con los seres humanos.

Por otro lado, aparentemente el año 2001 ofreció circunstancias ambientales propicias para el aumento de la población de roedores, ya que la producción agrícola

duplicó a la del año anterior, como resultado de condiciones climáticas favorables para los cultivos.

La sequía estacional es uno de los factores limitantes más importantes para el crecimiento de la población de roedores en el Chaco²³, ya sea directamente por falta de acceso al agua o indirectamente debido a la poca disponibilidad de alimentos. En febrero del 2001 se produjo un pico de lluvias superior a los años anteriores, lo que habría favorecido la proliferación de roedores, y por otro lado el aumento de las actividades agrícolas habría facilitado la exposición de riesgo a fuentes de infección. Esto explicaría la aparición de un mayor número de casos de infección por hantavirus inmediatamente después del periodo de lluvias del 2001.

El gran número de casos confirmados parece coincidir con un aumento importante en la población de roedores en la zona de ocurrencia, aunque también revela el incremento en la experiencia para la sospecha clínica y manejo de pacientes en los centros asistenciales locales.

El espectro clínico de la enfermedad observada en los casos confirmados, fue similar a lo visto en otros países, excepto por la severidad, ya que se presentaron numerosos cuadros leves a moderados que no cumplieron estrictamente con la definición de caso sospechoso de SPH. Del mismo modo, la tasa de letalidad en el periodo de la epidemia fue de sólo 6,1% considerando todos los casos confirmados por serología, aunque si tenemos en cuenta solamente los 30 pacientes que cumplieron con la definición de caso sospechoso de SPH, la tasa de letalidad se eleva al 20%; que de todos modos sigue siendo menor que lo observado en otros lugares, en donde llega hasta el 70%¹²⁻¹⁴.

En este estudio se utiliza la expresión "Infección por Hantavirus", debido al elevado porcentaje de casos que no corresponden a la típica definición de SPH; estos hallazgos clínicos son muy significativos y concuerdan con estudios previos que sugieren una actividad peculiar de los Hantavirus en esta región, con mayor incidencia en infección humana y menor severidad clínica lo que es atípico en relación con lo que se conoce de SPH en otras regiones¹¹⁵. Consideramos que una clasificación de la patología según la severidad, al igual que en el sur andino en donde se establecieron 4 formas de presentación de la infección por hantavirus, sería útil para detectar casos que no se ajustan a las definiciones clásicas de caso sospechoso, especialmente en zonas donde no se han reportado casos de SPH. Esto es muy importante para tener conocimiento de los sitios en donde existe transmisión de hantavirus y poder implementar oportunamente medidas de prevención.

En el estudio de los contactos asintomáticos de casos confirmados, hemos encontrado una considerable seroprevalencia de anticuerpos IgG, lo que coincide con investigaciones previas que revelaron un elevado porcentaje de anticuerpos contra Hantavirus en la población general del Chaco^{8,19}. Uno de los contactos presentó también IgM positiva, pero no fue posible obtener segunda muestra para verificar seroconversión de IgG, siendo esta respuesta necesaria para la confirmación de infección aguda por hantavirus en contactos asintomáticos²⁰. Estos hallazgos sumados a la aparentemente baja tasa de letalidad, son consistentes con la existencia de enfermedad leve o subclínica en esta región.

Es difícil interpretar la presencia de anticuerpos en personas asintomáticas. Ciertamente esto implicaría la existencia de un hantavirus de baja patogenicidad para humanos, lo que acrecienta la posibilidad de que los virus circulantes en el Chaco pudieran dar un cuadro mas leve en personas infectadas¹. Sin embargo se requieren otros estudios virológicos y de reservorios, que excedan los alcances de esta investigación, para comprender mejor estos hechos.

En torno a 5 casos confirmados se hallaron grupos de 2 a 4 contactos seroprevalentes. Esta agrupación podría sugerir exposición común a factores de riesgo, pero no se puede descartar la posibilidad de que los mismos miembros seroprevalentes del grupo constituyan factores de riesgo. Aunque la transmisión interhumana ha sido reportada en Argentina y Chile²¹⁻²³, debido a limitaciones técnicas de este estudio no hemos tenido evidencia clara de la existencia o no de esta posibilidad en Paraguay.

La mayor parte de los casos confirmados correspondió a menonitas, mientras que entre los seroprevalentes asintomáticos predominaron indígenas. Esto podría ser un reflejo de estilos y condiciones de vida asociadas a mayor riesgo de exposición a roedores en los indígenas, o de que los mismos acuden menos a los servicios de salud. Sin embargo, sería interesante investigar la posibilidad de algún factor natural de resistencia en los nativos mediante estudios específicos más profundos.

Los resultados de esta investigación podrán contribuir a orientar los esfuerzos de las autoridades sanitarias para optimizar las estrategias de prevención y control de esta patología, al mismo tiempo de proveer una guía preliminar para enfocar futuros estudios hacia los factores más resaltantes observados en torno a la epidemia y así develar las asociaciones causales que deberán ser blanco de las intervenciones. Este hecho adquiere especial importancia considerando que actualmente han empezado a ser detectados los primeros

casos de SPH en otras regiones del país como Itapúa, Caaguazú, y San Pedro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peters CJ, 1998. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Americas. *Emerg. Infect Dis* 2:17-64.
2. Plyusnin A, Morzunov SP. 2001. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. In: Schmaljohn CS, Nichol ST, editors. *Hantaviruses*. Berlin: Springer-Verlag. pp 47-75.
3. Schmaljohn C, Hjelle B, 1997. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerging Infect Dis* vol.3 N°2: 95-104.
4. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, Ksiazek TG, Rolli PE, Nichol S, Umland ET, Moolenaar RL, Reef SE, Nolte KB, Gallaher MM, Butler JC, Brieman RF, and the hantavirus study group, 1994. Hantavirus Pulmonary Syndrome: a clinical description of 17 persons with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 330: 949 - 955.
5. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldman H, Sanchez A, Childs J, Zaky SR and Peters CJ, 1993. Genetic identification of a novel hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness in the southwestern United States. *Science* 262: 914 - 7.
6. Lopez N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernandez MT, 1996. Genetic Identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 220: 223 - 226.
7. Hjelle B, Torres-Martinez N, Koster FT, 1996. Hantavirus pulmonary syndrome-related virus from Bolivia (letter). *Lancet* 347: 57
8. Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Palma RE, Vera I, Velásquez F, Baez EM, Schmidt WE, Figueroa RE, Peters CJ, Kaki SR, Khan AS, Ksiazek TG, 1997. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. *Amer J Trop Med Hyg* 57:274-82
9. Vasconcelos MI, Lima VP, Iversson LB, Rosa MD, da Rosa AP, da Rosa ES, Pereira LE, Nassar E, Katz G, Matida LH, Zapparoli MA, Ferreira JJ, Peters CJ, 1997. Hantavirus pulmonary syndrome in the rural area of Juquitiba, São Paulo metropolitan area, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 39: 237-238.
10. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, Yadon Z, Valderrama R, Ellis BA, Pavletic C, Cerda R, Zaki S, Shieh WJ, Meyer R, Tapia M, Mansilla C, Baro M, Vergara JA, Concha M, Calderon G, Enria D, Peters CJ, Ksiazek TG, 1998. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* 4: 687 - 694
11. Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Kitsutani PT, Ruedas LA, Tinnin DS, Cáceres L, García A, Rollin PE, Mills JN, Peters CJ, Nichols ST, 2000. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology* 277: 14-19.
12. Armstrong LR, Bryan RT, Sarisky J, Khan AS, Rowe T, Ettestad PJ, Cheek JE, Peters CJ, Rollin PE, Martin ML, Ksiazek TJ, 1995. Mild hantaviral disease caused by Sin Nombre virus in a four-year-old child. *Pediatr Infect Dis J* 14: 1108-1110.
13. Simonsen L, Dalton MJ, Breiman RF, Hennessy T, Umland ET, Sewell CM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, 1995. Evaluation of the magnitude of the 1993 hantavirus outbreak in the United States. *J Infect Dis* 172: 729 - 733.
14. Wells RM, Young J, Williams RJ, Armstrong LR, Busico K, Khan AS, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaky SR, Nichol ST, Peters CJ, 1997. Hantavirus transmission in the United States. *Emerg Infect Dis* 3: 361 - 365.
15. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Peters CJ, Nichol ST, 1998. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* 238:115-27.

16. Boletín Epidemiológico República del Paraguay. La vigilancia e epidemiológica del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en Paraguay. Ed. Páez M. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Año 6 N° 20 Dic 2000:4-6
17. Padula PJ, Colavecchia SV, Martínez VP, González Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SD, Russi J, Mora Riquelme J, Coluchi N, Almirón M, Rabinovich RD, 2000. Genetic Diversity, Distribution, and Serological Features of Hantavirus Infection in five Countries in South America. *J Clin Microbiol* 38:3029-35.
18. Padula PJ, Rossi CM, Della Valle MO, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, Miguel SDL, Rabinovich RD, Segura EL, 2000. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes Hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol* Vol. 49: 149-155.
19. Ferrer JF, Jonsson C, Esteban N, Galligan D, Bosombrio MA, Peralta-Ramos M, Bharadwaj M, Torres-Martinez N, Callahan J, Segovia A, Hjelle B, 1998. High prevalence of hantavirus infection in indian communities of the paraguay and argentinean Gran Chaco. *Am J Trop Med Hyg* 59: 438 - 444.
20. Martínez VP, Colavecchia S, García Alay M, Suzuki B, Trinchera A, Busto S, Rabinovich R, Padula P, 2001. Síndrome Pulmonar por Hantavirus en la Provincia de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 61: 147-56.
21. Enria D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse R, Wessenhacher MC, 1996. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina; possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires)* 56: 1-3.
22. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, Mills JN, Peters CJ, Segura EL, and the Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia, 1997. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person to person transmission? *Emerging Infect Dis* 3: 171-174.
23. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD, 1998. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Virology* 241: 323-330.
24. Lazaro ME, Resa AJ, Barclay CM, et al, 2000. Síndrome Pulmonar por Hantavirus en el Sur Andino Argentino. *Medicina* 60: 289-301.
25. Myers P, 1982, Origins and affinities of the mammal fauna of Paraguay. Mares MA, Genoways HH, eds. *Mammalians biology in South America*. Linesville, PA: University of Pittsburgh, Pymatuning Laboratory of Ecology, Especial Publication Series. Vol. 6: 85 - 92.