

# Infección por hantavirus y otros virus transmitidos por roedores

María Isabel Gegúndez y Lourdes Lledó

Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

**Bajo el término "robovirus" (*rodent-borne viruses*) se engloban virus pertenecientes a las familias *Bunyaviridae* (género *Hantavirus*) y *Arenaviridae* que ocasionalmente se transmiten al hombre a partir de roedores, sus reservorios naturales. Los hantavirus causan dos enfermedades humanas: la fiebre hemorrágica con síndrome renal y el síndrome pulmonar por hantavirus. Los arenavirus causan en el hombre fiebres hemorrágicas o enfermedad aguda del sistema nervioso central. Este artículo presenta una revisión sobre los aspectos relativos a la biología, epidemiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por hantavirus y, de forma más concisa, por arenavirus.**

**Palabras clave:** Hantavirus. Arenavirus. Roedores.

Infection due to Hantavirus and other rodent-borne viruses

**The term "robovirus" (*rodent-borne virus*) refers to viruses belonging to the *Bunyaviridae* (genus *Hantavirus*) and *Arenaviridae* families, which are occasionally transmitted to human beings from rodents, their natural hosts. Hantaviruses cause two human diseases: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. Arenaviruses produce hemorrhagic fevers or acute central nervous system disease in humans. This article reviews the biology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnostic methods, treatment and prevention of hantavirus and, more concisely, arenavirus infections.**

**Key words:** Hantavirus. Arenavirus. Rodents.

## Etiología

### Aspectos virológicos

Los hantavirus son un grupo de virus que, debido a sus características morfológicas, genómicas y proteicas, están integrados en la familia *Bunyaviridae*. Sin embargo, al caer de reacciones serológicas cruzadas con el resto de los

miembros de la familia, y presentar una secuencia genómica 3'-terminal única y una estrategia de replicación propia, constituyen un género diferenciado dentro de la familia. Además, mientras que los bunyavirus se transmiten al hombre por artrópodos, los hantavirus lo hacen mediante inhalación de aerosoles originados a partir de las excretas de roedores infectados<sup>1</sup>. De hecho, y en un sentido estrictamente epidemiológico, se utiliza el término "robovirus" (*rodent-borne virus*) para referirnos a los hantavirus en contraposición con el de "arbovirus" (*arthropod-borne virus*) que incluiría al resto de los bunyavirus.

Al microscopio electrónico muestran una morfología esférica u oval, con un diámetro medio que oscila entre 90 y 120 nm. Estructuralmente son virus envueltos y exhiben en su superficie proyecciones compuestas por dos glucoproteínas (G1 y G2). Su genoma está constituido por una molécula de ARN monocatenario, con polaridad negativa, tri-segmentada que codifica cuatro proteínas estructurales. Los segmentos, denominados S (*small* o pequeño), M (*medium* o mediano) y L (*large* o grande), codifican la proteína de la nucleocápside (nucleoproteína), las glucoproteínas G1 y G2, y la ARN polimerasa, respectivamente. La nucleoproteína y las glucoproteínas inducen la producción de anticuerpos protectores. La nucleoproteína constituye el antígeno más importante de los hantavirus, es responsable de las reacciones cruzadas entre los distintos virus (anticuerpos específicos de género) y tiene capacidad para fijar el complemento. Las glucoproteínas son antígenos específicos de tipo, poseen capacidad hemaglutinante e inducen la formación de anticuerpos neutralizantes<sup>1</sup>. Los hantavirus se replican en el citoplasma de la célula huésped y las glucoproteínas se dirigen al complejo de Golgi, donde la mayoría de los hantavirus adquieren su envoltura por gemación, si bien algunos virus americanos pueden hacerlo a partir de la membrana citoplasmática<sup>2</sup>. Durante el cultivo celular aparecen unas inclusiones citoplasmáticas granulares o filamentosas, pero no se observa efecto citopático. Estos virus se inactivan por calentamiento (56 °C durante 30 min), a pH ácido, con detergentes y solventes lipídicos, por luz ultravioleta y con altas concentraciones salinas.

### Clasificación

La taxonomía de los hantavirus es compleja y algunos están pendientes de su clasificación definitiva. Para que un nuevo aislamiento se considere una especie dentro del género, debe presentar diferencias de al menos cuatro veces el título de anticuerpos con las especies previamente identificadas mediante la técnica de seroneutralización, así como diferencias en la secuencia de aminoácidos de las nucleoproteína, G1 y G2 de al menos el 7%. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)<sup>3</sup> también estable-

Correspondencia: Dra. M.I. Gegúndez.  
Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Alcalá.  
Ctra. Madrid-Barcelona, km 33,6. 28871 Alcalá de Henares. Madrid. España.  
Correo electrónico: isabel.gegundez@uah.es

Manuscrito recibido el 14-3-2005; aceptado el 16-3-2005.

ce como criterios taxonómicos la especie de roedor que actúa como reservorio principal y la ausencia de reordenamiento de segmentos genómicos con otras especies de hantavirus. La aplicación de todos estos criterios en conjunto puede resultar inviable en ciertos casos. Así, en la última década y debido a la utilización de métodos moleculares, se han identificado un importante número de virus que aún no han podido ser cultivados, y por tanto carecen de caracterización serológica. Igualmente, existen aislamientos realizados a partir de pacientes y para los cuales aún no se ha podido determinar el roedor que actúa como reservorio. En la tabla 1 se indican los reservorios, la distribución geográfica y la capacidad patógena de los 22 virus reconocidos como especies dentro del género *Hantavirus* por el ICTV, así como de otros pendientes de su inclusión definitiva.

## Epidemiología

Los hantavirus tienen su reservorio fundamental en los roedores. Las distintas especies de roedores que se han identificado hasta la fecha como sus hospedadores naturales pertenecen, dentro de la familia *Muridae*, a tres subfamilias: *Murinae* (ratas y ratones del Viejo Mundo), *Arvicolinae* (topillos) y *Sigmodontinae* (ratas y ratones del

Nuevo Mundo). Los estudios filogenéticos realizados en hantavirus y sus reservorios muestran una clara asociación entre cada virus y su hospedador, indicando que ambos han coevolucionado durante millones de años<sup>4</sup>. En líneas generales, cada hantavirus es mantenido en la naturaleza por una única especie de roedor y viceversa, sin embargo, existen excepciones en ambos sentidos.

Los roedores infectados por hantavirus eliminan virus por saliva, orina y heces. La transmisión viral entre roedores se realiza vía respiratoria o por contacto directo con la saliva, que contamina alimentos compartidos o se inocula mediante mordedura durante enfrentamientos. Tras el contacto con el virus, el roedor sufrirá una infección persistente y asintomática, y eliminará el virus un tiempo variable según la especie. Una vez en el exterior, el virus puede llegar a permanecer viable en las excretas desecadas durante un tiempo aproximado de 2 semanas<sup>5</sup>.

Los seres humanos adquieren la infección principalmente mediante la inhalación de aerosoles originados a partir de las excretas de roedores infectados, pero también puede transmitirse a través de la mordedura de un roedor y por contacto directo de piel lesionada con excretas de roedores. Aunque se ha sugerido la transmisión congénita<sup>6</sup> y la transmisión persona a persona para el virus Andes<sup>7</sup>, estudios posteriores no han podido confirmar ninguna de estas vías<sup>8,9</sup>.

TABLA 1. Hantavirus del mundo: reservorios, distribución geográfica y relación con patología humana

Virus (abreviatura)	Reservorio familia/subfamilia: especie	Distribución geográfica	Enfermedad humana
<b><i>Muridae/Murinae</i></b>			
Dobrava (DOBV)	<i>Apodemus flavicollis</i> <sup>b</sup>	Balcanes,	FHSR grave
Saaremaa <sup>a</sup>	<i>Apodemus agrarius</i>	Europa (este y centro)	FHSR leve
Hantaan (HTNV)	<i>Apodemus agrarius</i>	Sudeste asiático	FHSR grave
Seoul (SEOV)	<i>Rattus norvegicus</i> <sup>b</sup> , <i>Rattus rattus</i> <sup>b</sup>	Todo el mundo	FHSR moderado, IRC, hepatitis
Thailand (THAIV)	<i>Bandicota indica</i>	Sudeste asiático	Desconocida
<b><i>Muridae/Arvicolinae</i></b>			
Isla Vista (ISLAV)	<i>Microtus californicus</i>	Oeste de Estados Unidos	Desconocida
Khabarovsk (KHAV)	<i>Microtus fortis</i>	Rusia	Desconocida
Prospect Hill (PHV)	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	Estados Unidos, Canadá	Desconocida
Puumala (PUUV)	<i>Clethrionomys glareolus</i> <sup>b</sup>	Fennoscandia, Rusia, Centro Europa, Balcanes	FHSR leve: NE
Topografov (TOPV)	<i>Lemmus sibiricus</i>	Rusia	Desconocida
Tula (TULV)	<i>Microtus arvalis</i> <sup>b</sup>	Centro, este de Europa	Incierta <sup>c</sup>
<b><i>Muridae/Sigmodontinae</i></b>			
Andes (ANDV)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Chile, Argentina	SPH
Bayou (BAYV)	<i>Oryzomys palustris</i>	Este de Estados Unidos	SPH
Black Creek Canal (BCCV)	<i>Sigmodon hispidus</i>	Sudeste de Estados Unidos (Florida)	SPH
Caño Delgadito (CADV)	<i>Sigmodon alstoni</i>	Venezuela	Desconocida
El Moro Canyon (ELMCV)	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	Canadá, Estados Unidos	Desconocida
Laguna Negra (LANV)	<i>Calomys laucha</i>	Paraguay, Bolivia	SPH
Muleshoe (MULV)	<i>Sigmodon hispidus</i>	Sudeste de Estados Unidos	Desconocida
New York (NYV)	<i>Peromyscus leucopus</i>	Estados Unidos, Canadá, México	SPH
Río Mamore (RIOMV)	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Bolivia	Desconocida
Río Segundo (RIOSV)	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	América central	Desconocida
Sin Nombre (SNV)	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Estados Unidos, México	SPH
Choclo <sup>a</sup>	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Panamá	SPH
Calabazo <sup>a</sup>	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Panamá	Desconocida
Araraquara <sup>a</sup>	<i>Bolomys lasiurus</i>	Brasil	SPH
Castelo dos Santos <sup>a</sup>	Desconocido	Brasil	SPH
Juquitiba <sup>a</sup>	Desconocido	Brasil	SPH

<sup>a</sup>No figuran en el ICTV database.

<sup>b</sup>Roedores presentes en España. Esta tabla no incluye al virus Tottapalayan (TMPV) que tiene como reservorio a un insectívoro (*Suncus murinus*, musaraña).

<sup>c</sup>Posible asociación con patología humana.

FHSR: fiebre hemorrágica con síndrome renal; IRC: insuficiencia renal crónica; NE: nefropatía epidémica; SPH: síndrome pulmonar por hantavirus.

Generalmente la aparición de enfermedad por hantavirus se atribuye a entornos rurales, pero algunas formas, producidas por el virus Seoul, se dan en ciudades. También se ha descrito en el caso de este virus, su implicación en una serie de brotes epidémicos surgidos en distintos laboratorios del mundo que trabajan con roedores<sup>6</sup>.

Como consecuencia de la fuerte asociación entre virus y roedores, la enfermedad humana presenta una estacionalidad (tabla 2). La incidencia de estas infecciones depende de las densidades de población de roedores, influida a su vez tanto por la ecología y biología de los hospedadores como por factores ambientales, y de las actividades humanas laborales o lúdicas. Se han identificado como actividades de riesgo a las labores de limpieza, tanto en corrales y establos como en casas y locales cerrados durante cierto tiempo, y a labores agrícolas como arar a mano o cortar leña<sup>10</sup>. Además, deberían considerarse como actividades lúdicas de riesgo a la caza, el senderismo, la acampada al aire libre y el tener roedores silvestres como mascotas.

Los hantavirus presentan una distribución mundial, pero la localización de cada especie, y por tanto del cuadro clínico, se encuentra circunscrita a la del roedor que le sirve como reservorio. Se estima que más de 150.000 casos de infección por hantavirus son diagnosticadas al año en todo el mundo. Actualmente se reconocen tres focos endémicos. En el primero, localizado en el sudeste asiático, circulan los virus Hantaan (HTNV) y Seoul (SEOV) que causan, respectivamente, formas graves y moderadas de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR). El segundo abarca el sureste, norte y centro de Europa. El virus más extendido por Europa es el virus Puumala (PUUV) que causa la nefropatía epidémica, la forma más leve de FHSR. El virus Dobrava (DOBV) se encuentra distribuido por el centro, este y sureste de Europa. Es responsable de las formas graves de FHSR que se diagnostican sobre todo en la zona de los Balcanes, aunque también puede ocasionar cuadros parecidos a la nefropatía epidémica en países del este europeo. Éstos estarían causados presumi-

blemente por el virus Saaremaa<sup>5</sup>, un subtipo de DOBV cuyo reservorio es *A. agrarius*. El tercer foco endémico comprende prácticamente todo el continente americano. La patología causada por estos virus se caracteriza por una grave alteración cardiopulmonar (síndrome pulmonar por hantavirus, SPH) y se han identificado, hasta la fecha, al menos diez especies como responsables de esta enfermedad (tabla 1).

## Patogenia

Aunque aún quedan muchos aspectos por conocer, los datos disponibles hasta el momento parecen indicar que el principal mecanismo patogénico en ambas enfermedades tiene una base inmunopatológica. Los hantavirus patógenos entran en las células mediante integrinas  $\beta_3$ , que están presentes en plaquetas, células endoteliales y macrófagos<sup>11</sup>. Estudios inmunohistoquímicos revelan la presencia del antígeno viral en el endotelio vascular de todo el cuerpo y, en el caso de la FHSR, en el epitelio de los túbulos renales<sup>12,13</sup>. Un factor común para muchos de los síntomas que ocurren en ambos síndromes es el aumento de la permeabilidad capilar, lo que explica la tendencia hemorrágica y el dolor abdominal debidos al edema retroperitoneal en la FHSR, así como la extravasación de líquidos al espacio alveolar y el edema pulmonar que ocurre en el SPH. Los hantavirus no causan efectos citopáticos *in vitro* y la replicación viral no podría por sí sola explicar el daño capilar. El daño celular puede ser motivado por la respuesta inmunitaria celular. Se ha demostrado la presencia de linfocitos T CD8+ junto con monocitos/macrófagos en riñones de pacientes de nefropatía epidémica<sup>14</sup> y en asociación con células endoteliales de pulmón positivas para hantavirus americanos<sup>15</sup>. Estas células elaborarían una serie de mediadores inmunitarios e inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o el óxido nítrico, que contribuirían al daño vascular.

TABLA 2. Epidemiología de las infecciones causadas por hantavirus

Enfermedad	Virus	Distribución geográfica	Edad-años media (rango)	Sexo	Grupos de riesgo	Estacionalidad
FHSR grave	HTNV	Asia	> 37 (19-> 60)	H > M	Expuestos a roedores peridomésticos	Finales otoño-principios invierno
	DOBV	Europa (Balcanes)	36 (21-71)	H > M	Agricultores, pastores, leñadores, cazadores y militares	Finales primavera-principios otoño
FHSR moderada	SEOV	Mundial	37 (20-60)	H > M	Expuestos a ratas (ciudades y laboratorio)	Todo el año, ligero aumento del número de casos en invierno
IRC			> 40	H = M		
NE	PUUV	Europa	37 (15-75)	H > M	Expuestos a roedores peridomésticos Actividades de recreo al aire libre	Finales otoño-principios invierno Verano
SPH	SNV, BCCV, NYV, BAYV	Norteamérica	35 (11-65)	H = H	Roedores peridomésticos, actividades de limpieza (casas, graneros)	No bien establecida
	ANDV	Sudamérica	30 (19-45)	H > M	Además, agricultores, forestales y pescadores	

FHSR: fiebre hemorrágica con síndrome renal; IRC: insuficiencia renal crónica; NE: nefropatía epidémica; SPH: síndrome pulmonar por hantavirus; HTNV: virus Hantaan; DOBV: virus Dobrava; SEOV: virus Seoul; PUUV: virus Puumala; SNV: virus sin nombre; NYV: virus New York; BCCV: virus Black Creek Canal; BAYV: virus Bayou; ANDV: virus Andes; H: hombre; M: mujer.  
Información obtenida de referencias 5, 6, 9, 19, 21, 23 y 38.

La biopsia típica de la nefropatía epidémica muestra una nefritis tubulointersticial aguda con lesiones glomerulares moderadas<sup>16</sup>. Se ha evidenciado un aumento de expresión de TNF- $\alpha$ , factor de crecimiento plaquetario y moléculas de adhesión endotelial en el área peritubular de la nefrona distal<sup>14</sup>. La alteración renal se caracteriza por una marcada disminución del filtrado glomerular y una elevada proteinuria debida tanto al aumento de la permeabilidad glomerular como a la disfunción tubular.

Además parecen existir evidencias de susceptibilidad genética que condicionan, al menos para el virus PUUV, la gravedad del cuadro clínico. Así, los pacientes con antígeno de histocompatibilidad (HLA)-B8 y DR3 padecen infecciones más graves que los pacientes con HLA-B27<sup>17</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Clásicamente los cuadros clínicos provocados por hantavirus se han englobado bajo los términos de FHSR, para el caso de los virus euroasiáticos, y de SPH para los americanos. La FHSR se caracteriza por una insuficiencia renal que puede acompañarse de fenómenos hemorrágicos de distinta consideración. Sin embargo, menos de un 30% de los cuadros de FHSR presentan hemorragias y estas se han podido constatar, junto a signos de disfunción renal, en algunas infecciones producidas por hantavirus del Nuevo Mundo<sup>9</sup>. Por otro lado, aunque la insuficiencia respiratoria aguda y grave es típica del SPH, la afectación pulmonar puede llegar a ser la manifestación más importante en algunos casos de FHSR<sup>18</sup>.

### Infecciones causadas por los virus Hantaan y Dobrava: fiebre hemorrágica con síndrome renal grave

Las formas más graves de FHSR están causadas por el HTNV en Asia y el DOBV en Europa. En ambos casos, el índice de mortalidad puede superar el 10%<sup>19</sup>. Tras un período de incubación que oscila entre 2 y 3 semanas, las manifestaciones clínicas pueden diferenciarse en cinco fases sucesivas<sup>20</sup>. La *fase febril* se caracteriza por la presencia de fiebre elevada, cefalea y dolores en abdomen y espalda. Los pacientes pueden presentar visión borrosa y signos de hemorragia como inyección conjuntival o petequias en paladar blando y torso. Estos síntomas se prolongan aproximadamente de 3 a 7 días para dar paso a la *fase hipotensiva*. En este período, que dura de varias horas a 2 días, los enfermos presentan taquicardia, piel húmeda y fría, disminución de conciencia e incluso confusión. Las hemorragias capilares son el signo clínico más destacable y, en los casos más graves, el paciente puede desarrollar un grave shock hipovolémico. Los datos de laboratorio más destacables son la elevación del hematócrito, leucocitosis con desviación izquierda, trombocitopenia y proteinuria, acompañada de una discreta hematuria. La *fase oligúrica*, de 3 a 7 días de duración, se asocia a la presencia de náuseas, vómitos, insuficiencia renal aguda e hipertensión. En la analítica destacan una proteinuria importante y un aumento de urea y creatinina en sangre. Pueden aparecer complicaciones graves como hemorragias sistémicas y edema agudo del pulmón. En esta fase se producen en el 50% de los fallecimientos. El inicio de la recuperación del paciente daría paso a la *fase diurética*. Durante los días a

semanas que puede durar este período el enfermo presenta poliuria y recobra el equilibrio hidroelectrolítico, aunque pueden aparecer complicaciones por infecciones secundarias. La *fase de convalecencia* tiene lugar durante los 2 o 3 meses siguientes y generalmente se asocia con una completa recuperación de la función renal en la mayoría de los casos.

### Infecciones causadas por el virus Seoul: fiebre hemorrágica con síndrome renal moderado

Las formas moderadas de FHSR se deben a la infección por el SEOV. En estos casos se produce el solapamiento de estas cinco fases clínicas, por lo que resulta difícil su distinción. Con un índice de mortalidad del 1%, la infección por el SEOV se caracteriza por menor grado de insuficiencia renal y hemorragia y un predominio de hepatomegalia y disfunción hepática<sup>6,21</sup>. Las alteraciones analíticas incluyen linfocitosis, trombocitopenia, aumento de transaminasas, hematuria microscópica, proteinuria y glucosuria transitoria. Las infecciones por el SEOV, hasta la fecha y a pesar de su amplia distribución mundial, sólo se han descrito en diversas ciudades asiáticas y en epidemias de laboratorio ocurridas en Europa y Asia. Sin embargo, en varios países se han diagnosticado casos de hepatitis aguda causados por este virus, por lo que se ha recomendado su inclusión en el diagnóstico diferencial de estos cuadros<sup>6,22</sup>. Asimismo, se ha sugerido su implicación en hipertensión arterial y en insuficiencia renal crónica<sup>23</sup>.

### Infecciones causadas por el virus Puumala: nefropatía epidémica o fiebre hemorrágica con síndrome renal leve

La nefropatía epidémica es la infección por hantavirus más frecuente en Europa y representa la forma más leve de FHSR. Las manifestaciones renales predominan claramente sobre las hemorrágicas y la mortalidad es baja, oscilando del 0 al 0,4%<sup>5</sup> según el país. Se manifiesta característicamente por la tríada de fiebre, dolor abdominal, de espalda o de cabeza, y signos de disfunción renal. Sin embargo, el elevado porcentaje (hasta el 90%) de casos que cursan como cuadros leves y moderados, junto a la posible aparición de formas atípicas con mayor afectación de otros órganos que sobre el riñón<sup>18,24</sup>, dificulta el diagnóstico. Uno de los síntomas más característicos de la fase inicial es la presencia, hasta en un tercio de los pacientes, de visión borrosa o miopía transitoria<sup>5,24</sup>. Las manifestaciones hemorrágicas son escasas y la insuficiencia renal aguda es leve, siendo infrecuente la aparición de oliguria, anuria y desequilibrio hidroelectrolítico importante. La analítica muestra leucocitosis y trombocitopenia, elevación de creatinina y urea en suero, proteinuria y microhematuria. La recuperación clínica es generalmente completa, pero se ha observado el desarrollo de hipertensión arterial residual en algunos pacientes<sup>25</sup>.

### Síndrome pulmonar por hantavirus: virus sin nombre y otros virus del Nuevo Mundo

Al igual que en la FHSR, en los cuadros graves de SPH pueden distinguirse varias fases evolutivas<sup>26</sup>. Tras un período de incubación de 4 a 30 días, comienza la *fase febril o prodrómica*. Durante 3-4 días los pacientes presentan fiebre, mialgia, dolor de cabeza y espalda, que pueden acompañarse de diarrea, náuseas y vómitos. La *fase cardiogéni-*

ca o de shock se inicia con la rápida aparición de tos, respiración entrecortada y vértigos. En aproximadamente 2 h el paciente desarrolla un edema pulmonar progresivo, con hipoxia, hipotensión grave y oliguria en los casos más graves, que frecuentemente "conduce" a shock por depresión miocárdica y arritmias cardíacas. La radiología demuestra infiltrados pulmonares intersticiales solos o acompañados de infiltrados alveolares en ambos campos pulmonares. No existen alteraciones hemorrágicas, salvo microhematuria. Es característico un recuento de neutrófilos elevado con precursores mieloides y neutrófilos atípicos, trombocitopenia, elevación del hematocrito y del tiempo de tromboplastina. Es frecuente la aparición de acidosis metabólica, la alteración de la función renal es mínima y los valores de creatinina no superan los 2,5 mg/dl. Durante esta fase, aproximadamente el 42-52% de los pacientes fallecen a consecuencia del shock cardiogénico. Una vez que se instaura la diuresis (fase diurética) se produce una rápida mejoría clínica. Tras un período de *convalecencia*, que puede prolongarse varios meses, los enfermos se curan sin secuelas.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones por hantavirus se realiza fundamentalmente mediante serología: presencia de inmunoglobulinas específicas del tipo M (IgM) y/o seroconversión para las IgG. Los métodos más empleados son la inmunofluorescencia indirecta y el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (IFI y ELISA). Actualmente, y por razones de seguridad (en la IFI se utilizan células VERO E6 infectadas con hantavirus como antígeno), se prefiere el uso del ELISA utilizando la nucleoproteína recombinante como antígeno. Aunque ambas técnicas poseen una rentabilidad similar, en el caso de la IgM, la sensibilidad y la especificidad del ELISA son superiores. La IgM, detectada por ELISA, es positiva desde el primer día del inicio de la enfermedad, y se mantiene durante al menos 2 meses. Los anticuerpos del tipo IgG comienzan a detectarse durante la primera semana del inicio de la enfermedad y pueden persistir durante años<sup>27</sup>. Como técnica de confirmación se recomienda el *Western blot* utilizando, al igual que en caso anterior, la nucleoproteína recombinante<sup>28</sup>. Todas estas técnicas son capaces de detectar reacciones cruzadas entre los distintos hantavirus, siendo esta reactividad mayor o menor, incluso ausente, en función de los distintos serotipos que se incluyan como antígenos en la prueba diagnóstica. Así, y en Europa, el diagnóstico serológico de la FHRSR debería incluir como antígenos a los PUUV y Dobrava o, en su defecto, Seoul. La técnica de seroneutralización es el único método serológico que permite determinar de forma definitiva las distintas especies de hantavirus. Sin embargo, y debido a su laboriosidad, el gran tiempo requerido para su realización, además de la necesidad de un laboratorio de bioseguridad tipo 3, su utilización se ve limitada a un pequeño número de laboratorios, y siempre en el ámbito de la investigación.

La detección viral en tejidos o fluidos corporales pueden realizarse por métodos moleculares e inmunológicos. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) se ha utilizado con éxito en la detección del genoma en distintas muestras de pacientes, sobre todo en células mononucleares sanguíneas o suero, así como en tejidos procedentes de necropsias<sup>29</sup>. La RT-PCR permite

identificar el genotipo viral mediante la secuenciación del material amplificado, pero a pesar de su gran sensibilidad y debido a la corta duración de la viremia durante la fase aguda de la enfermedad (máximo 10 días posteriores al inicio de la enfermedad), detecta el ARN viral en menos de dos tercios de los enfermos con FHRSR europeos<sup>5</sup>. Las técnicas inmunohistoquímicas, aplicadas a biopsias y necropsias, permiten la detección de antígenos virales y han sido especialmente útiles como diagnóstico de confirmación en casos de defunciones por el SPH<sup>30</sup>.

El aislamiento primario a partir muestras clínicas se realiza usando células VERO E6, pero el difícil crecimiento de estos virus hace que sea un método lento y de escasa rentabilidad. El seguimiento de la multiplicación viral debe realizarse mediante inmunofluorescencia o RT-PCR porque los hantavirus no producen efecto citopático. El manejo de tejidos de pacientes, así como el cultivo viral, deben realizarse en un laboratorio con un nivel de bioseguridad 3. Por todo esto, el aislamiento por cultivo no es un método que se utilice de rutina en los laboratorios clínicos.

## Tratamiento

El tratamiento de las infecciones por hantavirus se fundamenta en la adopción de medidas de soporte dirigidas a evitar las complicaciones potencialmente mortales. Ante una forma grave de FHRSR o de SPH, el paciente debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos. Allí se vigilará la aparición de hipotensión y shock así como un posible fracaso renal y hemorragia en el caso del FHRSR, o hipoxia, insuficiencia respiratoria, acidosis láctica y arritmias cardíacas en un enfermo con SPH. En los casos graves se puede requerir hemodiálisis, oxigenoterapia o ventilación asistida, y el empleo de expansores del plasma, agentes vasopresores o inotrópicos para combatir la hipotensión y el shock.

El fármaco antiviral más utilizado en las infecciones por hantavirus es la ribavirina. Estudios controlados desarrollados para evaluar su utilidad en el tratamiento de las infecciones producidas por los HTNV y Sin Nombre, parecen indicar que la administración intravenosa de este fármaco en fases tempranas de la enfermedad reduce la mortalidad, así como la gravedad de los síntomas en el caso de la FHRSR, pero no aporta ventajas apreciables en el caso del SPH<sup>31</sup>.

Datos publicados recientemente sugieren la posibilidad de utilizar la inmunoterapia pasiva en el tratamiento de ambos síndromes<sup>32,33</sup>. Otras opciones como la administración de corticoides, de inhibidores de las citocinas y de la síntesis de óxido nítrico deben ser evaluadas.

## Prevención

Las principales medidas de prevención son conductuales y están dirigidas a evitar el contacto con roedores. En los centros de experimentación animal, sólo deben introducirse lotes de animales que dispongan del correspondiente certificado de sanidad. Es aconsejable que los trabajadores se protejan con mascarillas, guantes y batas, y la esterilización o incineración del material utilizado. En las ciudades es muy importante que las autoridades sanitarias locales coordinen campañas periódicas de desratización con el fin de controlar las poblaciones de roedores. Por lo que

respecta al ambiente rural, y ante la imposibilidad de eliminar o controlar las poblaciones de roedores, es fundamental prevenir el acceso de los roedores a las viviendas mediante el cierre de grietas y orificios, y poner los alimentos fuera de su alcance tanto en el interior como alrededor de éstas. Igualmente deben tomarse una serie de precauciones durante los trabajos de limpieza de lugares cerrados con evidencia de presencia de roedores. Tras una buena ventilación de la habitación, se deben rociar las zonas expuestas con lejía al 10%, evitando en todo momento la formación de aerosoles.

Hasta el momento no se cuenta con una vacuna efectiva contra la infección por hantavirus. En el sureste asiático se está utilizando una vacuna inactivada con el HTNV; sin embargo, la respuesta inmunitaria que se produce tras su administración es poco intensa y de corta duración. Además, se ha ensayado en humanos, sin buenos resultados, una vacuna recombinante del virus de la vacuna con los segmentos S y M del HTNV. En los últimos años, las investigaciones se dirigen al desarrollo de vacunas de ácido nucleico y de vacunas basadas en proteínas de fusión utilizando la proteína del *core* del virus de la hepatitis B como proteína transportadora<sup>34</sup>.

## Arenavirus

Los arenavirus son virus envueltos de morfología esférica o pleomórfica, con un diámetro que oscila entre 50 a 300 nm. Al microscopio electrónico, presentan un aspecto

“arenoso” debido a la presencia de ribosomas que derivan de la célula huésped. Su genoma consiste en dos moléculas de ARN monocatenario ambisentido. El segmento L codifica la polimerasa viral y una proteína fijadora de cinc y el segmento S codifica tres proteínas estructurales: la nucleoproteína y las G1 y G2 de la envuelta<sup>35</sup>.

La familia *Arenaviridae* comprende un único género (*Arenavirus*) con más de 20 virus clasificados en dos grupos (tabla 3). El serocomplejo Tacaribe (grupo del Nuevo Mundo) incluye virus autóctonos del continente americano. El serocomplejo Lassa-coriomeningitis linfocitaria (grupo del Viejo Mundo) incluye virus autóctonos de África y al virus de la coriomeningitis linfocitaria (*lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV) que presenta una distribución mundial.

Los arenavirus tienen como hospedadores naturales a roedores de la familia *Muridae*. Al igual que los hantavirus, estos virus han coevolucionado con sus reservorios específicos y la distribución geográfica del virus, y de la enfermedad que producen, está circunscrita a la del roedor que actúa como reservorio. La adaptación a otras especies de roedores no es un hecho infrecuente. Así, el LCMV puede infectar a partir de su reservorio, *Mus musculus* (ratón casero), a los hámsteres y éstos, a su vez, al hombre. De hecho, la mayoría de los casos clínicos causados por el LCMV están relacionados con hámsteres<sup>36</sup>. Los arenavirus, como robovirus que son, presentan aspectos epidemiológicos superponibles a los comentados para los hantavirus. Sin embargo en el caso de los arenavirus, la transmisión persona a persona ha sido bien documentada<sup>37</sup>. Se han descrito casos de infecciones nosocomiales de

TABLA 3. Familia *Arenaviridae*: reservorios, distribución geográfica y capacidad patogénica humana

Serogrupo Virus (abreviatura)	Reservorio: Subfamilia, especie	Distribución geográfica	Enfermedad humana
<b>Serogrupo Viejo Mundo</b>			
<i>Muridae</i>			
Ippy (IPPYV)	<i>Arvicanthis</i> sp.	República Centroafricana	Desconocida
Lassa (LASV) <sup>a,b</sup>	<i>Mastomys</i> sp.	Nigeria, Costa de Ivory, Guinea, Sierra Leona	Fiebre de Lassa
Lymphocytic choriomeningitis (LCMV)	<i>Mus musculus</i> <sup>c</sup>	Todo el mundo	Meningitis, meningoencefalitis Teratógeno
Mobala (MOBV)	<i>Praomys</i> sp.	República Centroafricana	Desconocida
Mopeia (MOPV)	<i>Mastomys natalensis</i>	Mozambique	Desconocida
<b>Serogrupo Nuevo Mundo</b>			
<i>Sigmodontinae</i>			
Amapari (AMAV)	<i>Oryzomys capito</i>	Brasil	Desconocida
Flexal (FLEV)	<i>Oryzomys</i> sp.	Brasil	Incierta
Guaranito (GTOV) <sup>a</sup>	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Venezuela	Fiebre hemorrágica venezolana
Junín (JUNV) <sup>a</sup>	<i>Calomys musculus</i>	Argentina	Fiebre hemorrágica argentina
Latino (LATV)	<i>Calomys callosus</i>	Bolivia	Desconocida
Machupo (MACV) <sup>a,b</sup>	<i>Calomys callosus</i>	Bolivia	Fiebre hemorrágica boliviana
Oliveros (OLVV)	<i>Bolomys obscurus</i>	Argentina	Desconocida
Paraná (PARV)	<i>Oryzomys buccinatus</i>	Paraguay	Desconocida
Pichinde (PICV)	<i>Oryzomys albigularis</i>	Colombia	Seroconversiones sin síntomas
Pirital (PIRV)	<i>Sigmodon alstoni</i>	Venezuela	Desconocida
Sabiá (SABV) <sup>a</sup>	Desconocido	Brasil	Fiebre hemorrágica “brasileña”
Tamiami (TAMV)	<i>Sigmodon hispidus</i>	Florida (EE.UU.)	Desconocida
Whitewater Arroyo (WWAV)	<i>Neotoma albigula</i>	Sudoeste de Estados Unidos	Incierta
Pampa (PAMV) <sup>c</sup>	<i>Bolomys</i> sp.	Argentina	Desconocida
Allpahuayo <sup>d</sup>	<i>Oecomys bicolor</i>	Perú	Desconocida
Cupixi <sup>d</sup>	<i>O. capito</i>	Brasil	Desconocida
Bear Canyon <sup>d</sup>	<i>Peromyscus</i> sp.	California, Estados Unidos	Desconocida

<sup>a</sup>Su manipulación requiere laboratorio con nivel de bioseguridad 4.

<sup>b</sup>Se ha descrito transmisión persona a persona.

<sup>c</sup>Especie tentativamente incluida en el Género.

<sup>d</sup>No incluidos en el ICTV database.

<sup>e</sup>Roedor presente en España. No figura el virus Tacaribe (TCRV), transmitido por *Artibeus* sp. (un murciélago).

bidas a la inoculación accidental del virus durante la manipulación de fluidos y tejidos de los enfermos, siendo posible también la transmisión aérea para algunos virus (tabla 3). Además, al menos para el LCMV, se ha demostrado la transmisión vertical tanto en personas como en roedores<sup>35</sup>.

Hasta el momento, se han relacionado de forma fehaciente a seis arenavirus con infección humana (tabla 3). Los arenavirus sudamericanos y el virus de la fiebre de Lassa causan fiebres hemorrágicas, mientras que el LCMV produce enfermedad neurológica. Con algunas diferencias, las fiebres hemorrágicas presentan unas manifestaciones clínicas similares. Tras un período de incubación, que puede prolongarse hasta 3 semanas, comienzan a aparecer gradualmente síntomas inespecíficos de tipo seudogripal que se continúan con el rápido desarrollo de fenómenos hemorrágicos de diversa consideración y alteraciones neurológicas como temblores o vértigos<sup>38</sup>, habiéndose descrito encefalitis en enfermos con fiebre de Lassa<sup>39</sup>. En líneas generales los enfermos se recuperan sin secuelas, aunque hasta un tercio de los pacientes de fiebre de Lassa pueden sufrir complicaciones como sordera<sup>40</sup>. La mortalidad de estos cuadros oscila entre el 1 y el 2% para la fiebre de Lassa hasta el 15-30% para el resto de los virus, siendo especialmente importante en mujeres embarazadas.

La mayoría de las infecciones por el LCMV cursan como enfermedades subclínicas o cuadros seudogripales, pero en ocasiones se manifiesta como meningitis aséptica o meningoencefalitis<sup>41</sup> que tienen buen pronóstico y producen excepcionalmente la muerte del paciente. La infección en embarazadas puede ocasionar abortos y malformaciones congénitas<sup>42</sup>.

El diagnóstico de laboratorio de estas infecciones puede realizarse mediante técnicas serológicas como la IFI y el ELISA indirecta. Ambos métodos detectan anticuerpos frente a la nucleoproteína a partir de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas. La técnica de seroneutralización es el método de elección para diferenciar las distintas especies de arenavirus. La detección viral en muestras clínicas puede realizarse mediante cultivo celular o mediante RT-PCR. El aislamiento viral se puede realizar en células VERO a partir de suero y exudados faríngeos, obtenidos entre los 3-10 días posteriores al inicio de la sintomatología. Los arenavirus tardan en crecer de 1 a 10 días y lo hacen sin producir efecto citopático aparente. Los arenavirus patógenos, a excepción del LCMV que puede manejarse en un nivel de bioseguridad tipo 3, requieren un nivel 4. El ARN viral puede detectarse mediante RT-PCR de suero, plasma, orina, exudados faríngeos y varios tejidos. Esta técnica, además de permitir la identificación viral mediante secuenciación, se prefiere actualmente sobre el cultivo por su mayor seguridad y sensibilidad<sup>43</sup>.

El tratamiento de las infecciones por arenavirus se fundamenta en la adopción de medidas de soporte dirigidas a corregir todas las alteraciones que se vayan produciendo. En el caso de las fiebres hemorrágicas se puede utilizar plasma inmune y ribavirina. La inmunoterapia parece reducir de forma importante el índice de mortalidad en la fiebre hemorrágica argentina, pero no ha sido tan eficaz en pacientes con fiebre de Lassa. El empleo de ribavirina ha demostrado ser eficaz tanto para el tratamiento como para la profilaxis postexposición en la fiebre de Lassa<sup>44</sup>. Aunque no hay datos específicos para el caso de los arena-

virus patógenos sudamericanos, podrían utilizarse los mismos regímenes terapéuticos.

Se está utilizando con éxito una vacuna atenuada frente al virus Junin (fiebre hemorrágica argentina), pero no existen vacunas específicas para otros arenavirus<sup>45</sup>. Por lo tanto, las medidas preventivas van dirigidas a evitar el contacto con roedores. En el caso concreto del LCMV, y debido a su capacidad teratógena, debería evitarse la entrada de mascotas como hámsteres en hogares donde residan mujeres embarazadas. En las fiebres hemorrágicas, la prevención de infecciones nosocomiales puede requerir el aislamiento del enfermo en una habitación con presión negativa, siendo necesaria la cuidadosa manipulación de sus fluidos y excretas, y el empleo de los métodos de barrera habituales. Igualmente, deberían controlarse la aparición de fiebre y de otros síntomas agudos en los contactos durante un período de 21 días.

### Observación final

Las infecciones por robivirus suponen un importante problema de salud en muchos países del mundo. En España contamos con muchos de los roedores descritos como reservorios de robivirus en Europa y, dada su amplia distribución mundial, es muy improbable que no circulen éstos u otros virus relacionados por nuestra geografía. Uno de los objetivos prioritarios de la Red Temática de Investigación EVITAR (enfermedades víricas transmitidas por artrópodos y roedores) es la identificación de robivirus autóctonos y de sus reservorios. Consideramos necesario que los médicos contemplen la posibilidad de este tipo de infecciones ante cuadros clínicamente compatibles, importados o no. El tratamiento de estos pacientes puede requerir, en ciertos casos, de cuidados especiales y sus muestras clínicas deben procesarse en laboratorios especializados. En España, cualquier resultado positivo debe ser confirmado por el laboratorio de arbovirosis y enfermedades virales importadas (AEVI) del Instituto de Salud Carlos III (Ver: <http://www.isciii.es/aevi>).

### Bibliografía

- González-Scarano F, Nathanson N. Bunyaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP, et al, editors. *Fields Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990. p. 1195-228.
- Goldsmith CS, Elliott LH, Peters CJ, Zaki SR. Ultrastructural characteristics of Sin Nombre virus, causative agent of hantavirus pulmonary syndrome. *Arch Virol*. 1995;140:2107-22.
- Elliott RM, Bouloy M, Calisher CH, Goldbach R, Moyer JT, Nichol ST, et al. Bunyaviridae. En: Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carsten EB, Estes MK, Lemon SM, et al, editors. *Virus Taxonomy*. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy Viruses. San Diego: Academic Press; 2000. p. 599-621.
- Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001;256:47-75.
- Vapalathi O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen J, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:653-61.
- Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 4:864-76.
- Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis*. 1997;3:171-4.
- Howard MJ, Doyle TJ, Koster FT, Zaki SR, Khan AS, Petersen EA, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1538-44.
- Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest*. 2001;120:548-54.
- Van Loock F, Thomas I, Clement J, Ghos S, Colson P. A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk? *Clin Infect Dis*. 1999;28:834-9.

11. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta 3 integrins. *J Virol*. 1999;73:3951-9.
12. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol*. 1995;146:552-79.
13. Kim S, Kang ET, Kim YG, Han JS, Lee JS, Kim YI, et al. Localization of Hantaan viral envelope glycoproteins by monoclonal antibodies in renal tissues from patients with Korean hemorrhagic fever H. *Am J Clin Pathol*. 1993;100:398-403.
14. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthöfer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;78:47-55.
15. Ennis FA, Cruz J, Spiropoulou CF, Waite D, Peters CJ, Nichol ST, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes to epitopes on Sin Nombre virus nucleocapsid protein isolated during acute illness. *Virology*. 1997;238:380-90.
16. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol*. 1994;41:121-6.
17. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scand J Immunol*. 1998;47:277-9.
18. Alexeyev OA, Baranov BA. Puumala virus infection without signs of renal involvement. *Scand J Infect Dis*. 1993;25:525-7.
19. Papa A, Antoniadis A. Hantavirus infections in Greece-an update. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:189-94.
20. Lee HW. Korean hemorrhagic fever. *Prog Med Virol*. 1982;28:96-113.
21. Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Lee PW. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Seoul virus. *Nephron*. 1995;71:419-27.
22. Meng G, Lan Y, Nakagawa M, Maehara T, Mitani K, Tomiyama T, et al. High prevalence of hantavirus infection in a group of Chinese patients with acute hepatitis of unknown aetiology. *J Viral Hepat*. 1997;4:231-4.
23. Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Kelen GD, Quinn TC, Childs JE. Infection with a ratborne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease. *J Infect Dis*. 1993;167:614-20.
24. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietilä K, Vaheri A. Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases. *Scand J Infect Dis*. 1994;26:7-13.
25. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Kouri T, Turjanmaa V, et al. Renal function and blood pressure five years after puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58:1711-8.
26. Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic, and virologic aspects. *Semin Respir Infect*. 1995;10:259-69.
27. Elgh F, Wadell G, Juto PJ. Comparison of the kinetics of Puumala virus specific IgM and IgG antibody responses in nephropathia epidemica as measured by a recombinant antigen-based enzyme-linked immunosorbent assay and an immunofluorescence test. *Med Virol*. 1995;45:146-50.
28. Yoshimatsu K, Arikawa J, Li H, Kariwa H, Hashimoto NN. Western blotting using recombinant Hantaan virus nucleocapsid protein expressed in silkworm as a serological confirmation of hantavirus infection in human sera. *J Vet Med Sci*. 1996;58:71-4.
29. Grankvist O, Juto P, Settergren B, Ahlm C, Bjermer L, Linderholm M, et al. Detection of nephropathia epidemica virus RNA in patient samples using a nested primer-based polymerase chain reaction. *J Infect Dis*. 1992;165:934-7.
30. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol*. 1995;26:110-20.
31. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1307-13.
32. Xu Z, Wei L, Wang L, Wang H, Jiang S. The *in vitro* and *in vivo* protective activity of monoclonal antibodies directed against Hantaan virus: potential application for immunotherapy and passive immunization. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298:552-8.
33. Ye C, Prescott J, Nofchissey R, Goade D, Hjelle B. Neutralizing antibodies and Sin Nombre virus RNA after recovery from hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:478-82.
34. Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. *Expert Rev Vaccines*. 2002;1:373-84.
35. McCormick JB. Arenaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP, et al, editors. *Fields Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990. p. 1245-67.
36. Rousseau MC, Saron MF, Brouqui P, Bourgeade A. Lymphocytic choriomeningitis virus in southern France: four case reports and a review of the literature. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:817-23.
37. Kilgore PE, Peters CJ, Mills JN, Rollin PE, Armstrong L, Khan AS, et al. Prospects for the control of Bolivian hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:97-100.
38. Doyle TJ, Bryan RT, Peters CJ. Viral hemorrhagic fevers and hantavirus infections in the Americas. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12:95-110.
39. Cummins D, Bennett D, Fisher-Hoch SP, Farrar B, Machin SJ, McCormick JB. Lassa fever encephalopathy: clinical and laboratory findings. *J Trop Med Hyg*. 1992;95:197-201.
40. Cummins D, McCormick JB, Bennett D, Samba JA, Farrar B, Machin S, et al. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. *JAMA*. 1990;264:2093-6.
41. Jahrling PB, Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus. A neglected pathogen of man. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116:486-8.
42. Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. *Clin Infect Dis*. 2001;33:370-4.
43. Drosten C, Kümmerer BM, Schmitz H, Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res*. 2003;57:61-87.
44. McCormick JB, King LJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986;314:20-6.
45. Maiztegui JI, McKee KT Jr, Barrera Oro JG, Harrison LH, Gibbs PH, Feuilade MR, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J Infect Dis*. 1998;177:277-83.

#### NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

#### RELACIÓN DE SERIES ACREDITADAS:

"Avances en el tratamiento de la infección por el virus VIH"

Disponible en: <http://www.doyma.es/eimc/formacion>

1 junio / 31 diciembre 2005

## ANEXO. Infección por hantavirus y otros virus transmitidos por roedores

---

**1. ¿Cuál de los siguientes reservorios para hantavirus euroasiáticos no existe en España?**

- a) *Apodemus agrarius*.
- b) *Apodemus flavicolis*.
- c) *Clethrionomys glareolus*.
- d) *Rattus rattus*.
- e) *Microtus arvalis*.

**2. El principal mecanismo patogénico de las infecciones por hantavirus:**

- a) Es el daño celular directo del virus sobre el endotelio.
- b) Es la lesión directa del virus sobre el epitelio de túbulos renales.
- c) Tiene una base inmunopatológica.
- d) Tiene una base genética para todas las infecciones por hantavirus.
- e) Se desconoce totalmente.

**3. Las formas graves de FHSR europeas están producidas por el virus:**

- a) Seoul.
- b) Hantaan.
- c) Puumala.
- d) Dobrava.
- e) Saarema.

**4. Los hantavirus se han relacionado con:**

- a) Cistitis hemorrágicas en adultos.
- b) Hepatitis aguda.
- c) Encefalitis.
- d) Infecciones de vías respiratorias altas.
- e) Las respuestas anteriores son falsas.

**5. El diagnóstico de la infección por hantavirus se realiza fundamentalmente mediante:**

- a) La sintomatología.
- b) El cultivo viral.
- c) La serología.
- d) La RT-PCR.
- e) Técnicas inmunohistoquímicas.

**6. La prevención de las infecciones por hantavirus se fundamenta en:**

- a) Evitar el contacto con roedores.
- b) El uso de vacunas vivas atenuadas.
- c) La inmunoprofilaxis pasiva.
- d) La quimioprofilaxis con ribavirina.
- e) Todas las anteriores son ciertas.

**7. El virus de la fiebre de Lassa se ha relacionado con:**

- a) Patología neurológica.
- b) Infección nosocomial.
- c) Fiebres hemorrágicas.
- d) Sordera.
- e) Todas son ciertas.

**8. El virus de la coriomeningitis linfocitaria no produce:**

- a) Infecciones asintomáticas.
- b) Cuadros seudogripales.
- c) Meningitis.
- d) Fiebre hemorrágica.
- e) Aborto.

**9. La ribavirina se utiliza en el tratamiento de las infecciones por el virus:**

- a) De la coriomeningitis linfocitaria.
- b) Sin Nombre.
- c) De la fiebre de Lassa.
- d) Puumala.
- e) Tula.

**10. Epidemiológicamente los hantavirus se diferencian de los arenavirus porque no se transmiten:**

- a) Persona a persona.
- b) Congénitamente.
- c) Mediante ingestión de alimentos contaminados.
- d) Mediante artrópodos.
- e) Las respuestas a) y b) son ciertas.