

INTRODUCCIÓN

En la primavera y verano de 1993, un gran número de casos humanos de síndrome de insuficiencia pulmonar en el sudoeste de los Estados Unidos de América llamó la atención de las autoridades de salud pública (Childs et al. 1994, Duchin et al. 1994, Fourcar et al. 1994, Nichol et al. 1993). La evolución rápida de la enfermedad, el hecho de que afectara a adultos jóvenes previamente sanos y la alta tasa de letalidad (inicialmente cerca de 70%) fueron alarmantes. Los esfuerzos realizados por un gran número de organizaciones, incluso departamentos de salud locales y estatales, universidades, el Servicio de Salud de las Poblaciones Indígenas, la División de Salud del Pueblo Navajo y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), condujeron a una rápida identificación del agente infeccioso y de su mecanismo de transmisión. El microorganismo causante de la enfermedad fue identificado como un hantavirus que infecta a los roedores de la zona. El virus fue aislado en cultivo de tejido y se denominó virus Sin Nombre (SNV). La enfermedad humana asociada ha sido denominada síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) (Elliot et al. 1994). El reservorio principal en el sudoeste norteamericano es el ratón de la especie *Peromyscus maniculatus*.

La enfermedad humana por hantavirus no es nueva. Un hantavirus transmitido por *Apodemus agrarius* (ratón campestre rayado) causó alrededor de 3000 casos de fiebre hemorrágica coreana entre las tropas de las Naciones Unidas durante la guerra de Corea. El agente etiológico de esa enfermedad fue aislado en 1976 y se denominó virus Hantaan, por el río del mismo nombre que atraviesa la zona endémica de la enfermedad (Lee et al. 1978). A partir del primer aislamiento, se han descrito al menos otros tres hantavirus en otras especies de roedores en Asia y Europa (cuadro 1). Las enfermedades causadas por estos virus están agrupadas bajo el nombre de fiebres hemorrágicas con síndrome renal (FHSR), y sus manifestaciones varían desde una insuficiencia renal leve hasta un paro renal completo acompañado de síndrome de filtración capilar y manifestaciones hemorrágicas. En los Estados Unidos, sólo recientemente se empezó a sospechar la presencia de enfermedad por hantavirus. El virus Seúl, que causa FHSR en Corea y China, posiblemente se introdujo en ciudades portuarias de los Estados Unidos por medio de su huésped principal, la rata Noruega (*Rattus norvegicus*). El virus se encuentra ahora en poblaciones de ratas en la mayoría de las grandes ciudades de todo el mundo (LeDuc et al. 1986), y hay pruebas de que en los Estados Unidos puede causar enfermedad aguda y predisponer a los individuos a enfermedad renal crónica (Glass et al. 1993, 1994). El virus Prospect Hill (PHV), aislado en los inicios de *Microtus pennsylvanicus*), representa el primer hantavirus autóctono de América del Norte (Lee et al. 1985). Se ha encontrado PHV en 25% de los ratones de pradera sometidos a pruebas serológicas (Childs et al. 1988, Yanagihara et al. 1987). A pesar de que se han detectado anticuerpos para PHV en el suero de mamálogos profesionales (Yanagihara et al. 1984), no se conocen casos de enfermedad humana.

Sin embargo, estos resultados deberán ser reconsiderados en vista de los recientes descubrimientos de otras cepas de hantavirus en los Estados Unidos y de la marcada reacción cruzada de estas cepas por prueba de inmunofluorescencia y enzimoimmunoensayo.

Se cree que el virus Sin Nombre no es una cepa de evolución reciente y que la enfermedad de roedores y humanos no es nueva. Se ha encontrado considerable variación genética entre cepas de SNV que infectan poblaciones de *P. maniculatus* y que se encuentran distantes geográficamente, lo cual indica que el virus ha sido endémico por muchos años entre poblaciones de roedores y ha sufrido cambios genéticos importantes. (Nichol et al. 1993, Spiropoulou et al. 1994). Se han encontrado pruebas de infección por SNV en sueros de poblaciones de *P. maniculatus* obtenidos en los inicios de la década de 1980. Los casos humanos de SPH han sido identificados retrospectivamente por inmunohistoquímica o a partir de bloques de tejidos conservados, obtenidos incluso en 1978 (Goodman et al. 1994); un caso fue inferido a partir de la historia de la enfermedad y por serología de 1959.

Cuadro 1. Roedores como huéspedes primarios, su distribución y asociación con enfermedad humana de los hantavirus más importantes identificados.

Virus	Distribución	Huésped primario	Enfermedad humana
Hantaan	Asia, Rusia	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR grave
Seúl	En todo el mundo	<i>Rattus norvegicus</i>	FHSR leve o moderada
Dobrava/ Belgrado	Balcanes	<i>Apodemus flavicollis</i>	FHSR grave
Puumala	Escandinavia Europa, Rusia, Balcanes	<i>Clethrionomys glareolus</i>	FHSR leve
Prospect Hill	América del Norte	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	Se desconoce
Sin Nombre	América del Norte	<i>Peromyscus maniculatus</i>	SPH
Black Creek Canal	Sudeste de Estados Unidos	<i>Sigmodon hispidus</i>	SPH
New York-1	Este de los Estados Unidos	<i>Peromyscus leucopus</i>	SPH
El Moro Canyon	Oeste de los Estados Unidos	<i>Reithrodontomys magalotis</i>	Se desconoce
Bayou	Sudeste de los Estados Unidos	<i>Oryzomys palustris</i>	SPH
Bloodland Lake	América del Norte	<i>Microtus ochrogaster</i>	Se desconoce
Isla Vista	Oeste de Estados Unidos	<i>Microtus californicus</i>	Se desconoce
Rio Segundo	Costa Rica	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	Se desconoce
Caño Delgadito	Venezuela	<i>Sigmodon alstoni</i>	Se desconoce
Juquitiba	Brasil	Se desconoce	SPH
Rio Mamore	Bolivia/Peru	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Se desconoce
Laguna Negra	Oeste de Paraguay	<i>Colomys laucha</i>	SPH
Andes	Sudoeste de Argentina/Chile	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	SPH
Lechiguana	Argentina Central	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	SPH
Bermejo	Noroeste de Argentina	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	Se desconoce
Oran	Noroeste de Argentina	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	SPH
Maciel	Argentina Central	<i>Bolomys obscurus</i>	Se desconoce
Pergamino	Argentina Central	<i>Akodon azarae</i>	Se desconoce

El principal reservorio de SNV en los Estados Unidos es *Peromyscus maniculatus*. Otras especies de *Peromyscus* pueden servir como huéspedes competentes, y varias otras especies, incluso de ardillas listadas (*Tamias* spp.), han presentado anticuerpos para hantavirus (Childs et al. 1994). A pesar de que la infección por hantavirus no parece afectar la salud de los huéspedes roedores, estos pueden desarrollar infecciones crónicas a lo largo de la vida con eliminación de virus en la orina, materia fecal y saliva (LeDuc 1987). El principal modo de infección a las personas es a través de la inhalación de virus en aerosoles (Tsai 1987). Los aerosoles infecciosos pueden ser generados con la eliminación de orina o a partir de secreciones respiratorias. También pueden producirse aerosoles secundarios al remover materiales contaminados como tierra, basura o nidos de animales. Estos aerosoles presentan riesgo particular en espacios cerrados. Las condiciones ideales para la transmisión del virus a humanos se dan cuando los individuos cohabitan con roedores infectados o mientras realizan la limpieza de edificaciones infestadas por roedores. A no ser que se tomen precauciones de bioseguridad apropiadas, también tiene riesgo de infectarse el personal que manipula roedores que han estado confinados en trampas pequeñas, o el que toma muestras de sangre o tejido de roedores infectados. Algunos datos preliminares indican que los biólogos que trabajan en el terreno tienen mayor riesgo de contraer SPH. De los 118 casos confirmados de SPH en los Estados Unidos, 3 afectaron a biólogos de fauna silvestre o a mamalogos (Armstrong et al. 1994). En Canadá, uno de los tres primeros casos identificados de SPH fue un biólogo de fauna silvestre que estaba trabajando con mamíferos (LCDC 1994).

Los hantavirus relacionados con el SNV han sido identificados en zonas de los Estados Unidos donde no se encuentra *P. maniculatus*. En Louisiana, la secuenciación genética de virus recuperado de una persona con SPH indicó que su infección correspondía a un hantavirus que no era SNV (Khan et al. 1995). En Florida, un caso aparente de SPH llevó a que se estudiaran las especies de roedores de la zona y al aislamiento de un tercer hantavirus autóctono de *Sigmodon hispidus* (rata algodonera) (Rollin et al. 1995). Se han identificado otras cepas de hantavirus por la reacción en cadena de la polimerasa a partir de *Reithrodontomys megalotis* en Nuevo México y *Microtus californicus* en California (Hjelle et al. 1994, B. Hjelle, comunicación personal). Una cepa de hantavirus muy similar a SNV fue identificada en un caso fatal de infección adquirida en Nueva York o Rhode Island; y se aisló una cepa similar de *Peromyscus leucopus* (ratón de pata blanca) capturado en Nueva York (Song et al. 1994). En el Nordeste de los Estados Unidos se hallan poblaciones de *P. leucopus* con anticuerpos que reaccionan a SNV.

P. maniculatus es uno de los roedores más ampliamente distribuido en América del Norte (figura 1a). En su mayoría, ocupa todos los hábitats terrestres de América del Norte, excepto el sudeste y la costa atlántica. Las pruebas *P. maniculatus* está infectada con SNV en gran parte de la zona que habita en los Estados Unidos. *P. leucopus* se encuentra en la mitad oriental de los Estados Unidos, excepto en el extremo sudoriental (figura 1b). *S. hispidus* se encuentra en el sudeste y región sudcentral de los Estados Unidos y se extiende hacia el norte de *M. pennsylvanicus* se encuentra principalmente hacia el norte de los Estados Unidos y Canadá (figura 1c) y *R. megalotis*, en gran parte del oeste de los Estados Unidos (figura 1d).

En los Estados Unidos, los hantavirus son de importancia para la salud pública dada su alta tasa de letalidad entre los pacientes que desarrollan SPH (cerca de 40%). Es necesario llevar a cabo estudios epidemiológicos y ecológicos de poblaciones de reservorios para determinar la amenaza a la salud pública y para ayudar a elaborar normas para disminuir el riesgo. Estos estudios deberán dirigirse a los siguientes aspectos:

1. El potencial de que se presenten casos humanos de SPH en diferentes zonas de los Estados Unidos;
2. La prevalencia, incidencia y patrones temporales de infección en las especies reservorio;
3. El efecto del clima, calidad del hábitat y dinámica de la población huésped en el ciclo de transmisión;
4. Los modos de transmisión entre poblaciones de reservorios y de roedores a humanos;
5. Los efectos de la infección sobre los movimientos, longevidad y dinámicas de población del huésped;
6. La identificación de otros hantavirus que puedan causar enfermedad, sus huéspedes y su distribución
7. Métodos para disminuir el contacto entre roedores infectados y humanos, y

8. La relación entre densidad de población del reservorio, actividad viral e incidencia de enfermedad en humanos.

Para estos estudios será necesario seleccionar sitios de colección apropiados, métodos de trapeo que provean una muestra representativa de la población de roedores; técnicas seguras de trapeo y manejo de roedores y colección adecuada de especímenes; adecuada conservación, empaquetamiento y envío de especímenes al laboratorio; descontaminación y limpieza correcta de trampas y otros materiales; descarte apropiado de desechos infecciosos y colección y registro cuidadosos de todos los datos.

Este manual es una guía para aquellas personas que llevan a cabo estudios ecológicos y epidemiológicos con poblaciones de roedores que tienen el potencial de estar infectados con hantavirus. Sin embargo, los procedimientos detallados en este manual son apropiados para cualquier estudio de poblaciones de pequeños mamíferos que involucre un agente zoonótico infeccioso que puede causar alta mortalidad.

Los protocolos descritos aquí han sido aprobados por el comité de cuidado y uso de animales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EUA). Los investigadores que realicen estudios con animales vivos deberán hacer aprobar sus protocolos de investigación por el comité de cuidado y uso de animales de su institución. Además deberán realizar tales investigaciones de acuerdo con los lineamientos federales (NIH 1985), el Acta Federal de Bienestar Animal (P.L. 89-544), así como las enmiendas P.L. 91-579 y P.L. 94-279) y el Acta de Especies Comprometidas (P.L. 93-205), y otras leyes, reglamentos o políticas locales y estatales aplicables.

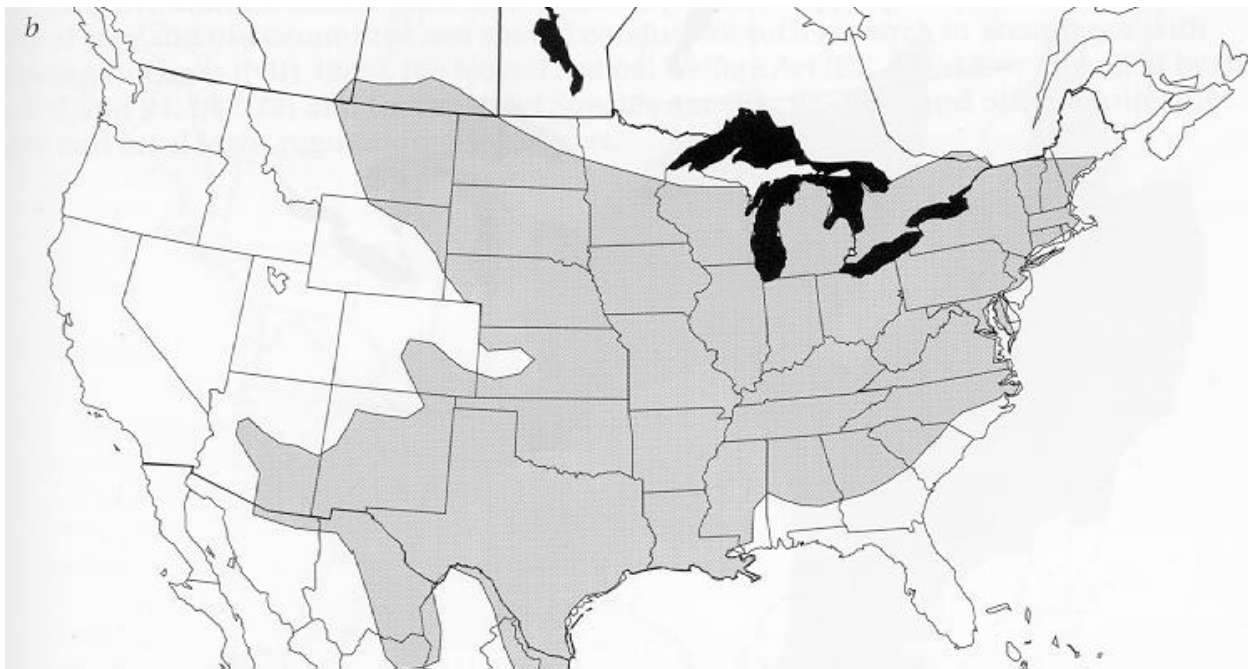
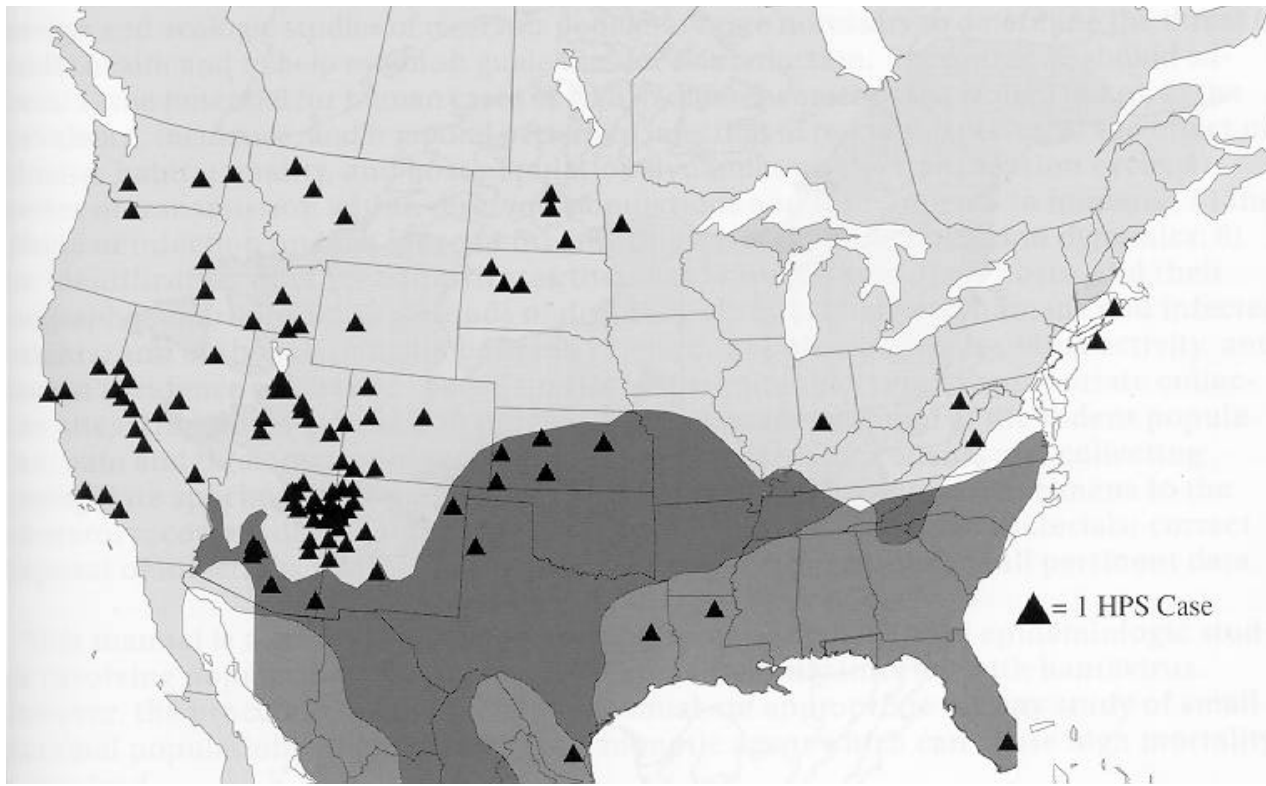


Figura 1. (a) Distribución de *Peromyscus maniculatus*, reservorio del virus Sin Nombre y *Sigmodon hispidus*, reservorio del virus Black Creek Canal. Los triángulos indican la ubicación de los 118 casos de SPH identificados hasta el 6 de septiembre de 1995. (b) *Peromyscus leucopus*, probable reservorio del virus New York-1.

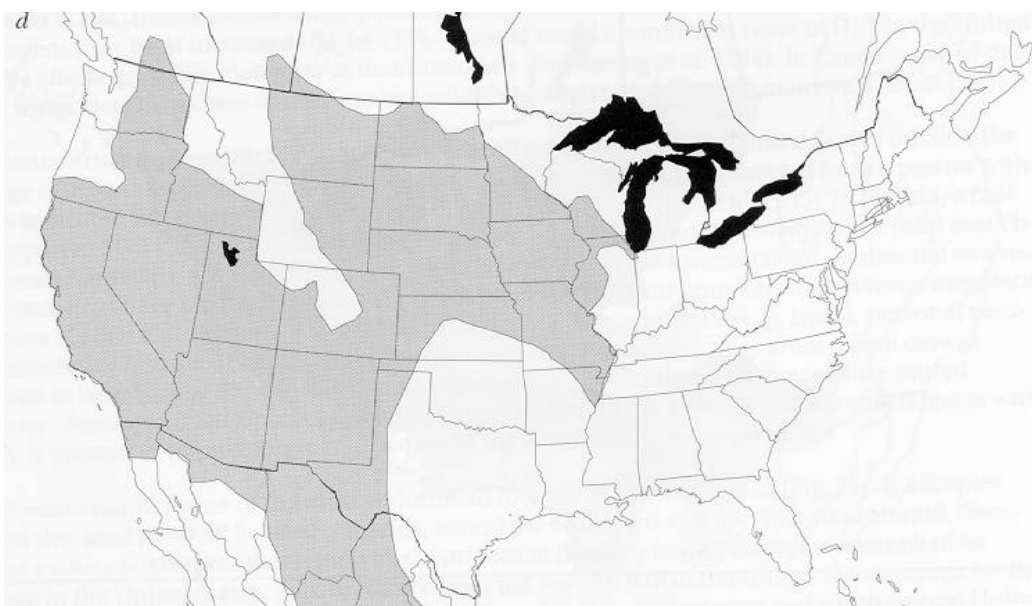
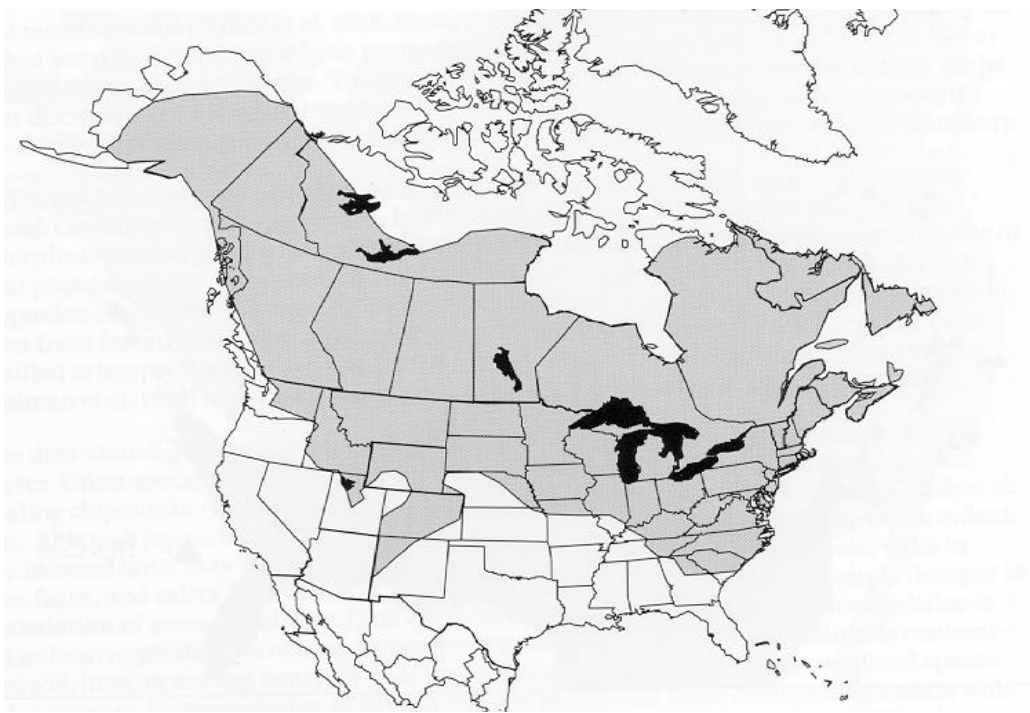


Figura 1. (c) Distribución de *Microtus pennsylvanicus*, reservorio del virus Prospect Hill. (d) Distribución de *Reithrodontomys megalotis* reservorio del virus Moro Canyon. Distribución de roedores basada en W.H.Burt y R.P. Grossenheider, *Guía de mamíferos silvestres*. 3ª edición. Houghton Mifflin, Boston 1976.