

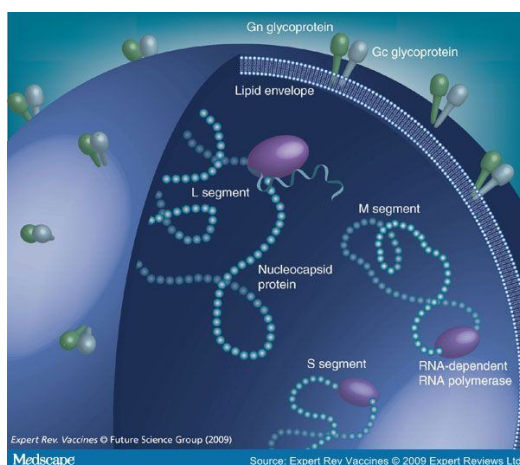


**BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE - DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS**  
**N° 8 / 23 de Marzo 2012**

**1. Introducción:** El objetivo de este Boletín es difundir y comentar alertas sanitarias sobre eventos de salud pública recientes de importancia nacional o internacional, según lo especifica el Reglamento Sanitario Internacional. La información proviene de Organismos Internacionales, Instituciones afines al ISP y revisión bibliográfica respecto de materias de salud con efecto actual o potencial en nuestra población.

**2. Tema: Hantavirus y perspectivas de vacunas.**

**3. Agente causal:** La enfermedad por Hantavirus es producida por el Hantaan virus (HTNV) que fue aislado por primera vez en 1976, por Ho Wang Lee del pulmón de una rata (*Apodemus agrarius*) (1) y denominado Hantaan por el río coreano en que se capturó el roedor portador (2). Se han identificado posteriormente otros hantavirus, 22 de ellos patógenos para el ser humano (3). Esta enfermedad es conocida desde los 50, cuando entre 1951 y 1954, se producen 3.200 casos de fiebre hemorrágica entre las tropas de Naciones Unidas que participaban en la guerra de Corea (4). El Hantavirus tiene el potencial de producir dos tipos de enfermedades: Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (HFRS) en Europa y Asia y Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en las Américas, también conocido como Síndrome Pulmonar Agudo por Hantavirus (SPH) (5). Este agente recuperó la atención del mundo en 1993, cuando fue identificado como el agente etiológico de un brote de Síndrome Pulmonar por Hanta en 1993 en la localidad de Four Corners en el sudeste de Estados Unidos, donde se le denominó “Virus sin nombre” (VSN) (6).



El genoma del hantavirus consiste en tres segmentos de ARN monocatenario de polaridad negativa: un segmento largo (L), mediano (M) y corto (S). Estos segmentos codifican una ARN polimerasa viral con dos glicoproteínas de envoltura (G1 y G2) y una proteína de nucleocápside (N). Pequeñas variaciones en las secuencias de estos nucleótidos permiten realizar análisis filogenéticos para determinar similitud entre especies y seguir la pista de los reservorios naturales hasta el hombre (7) (8). Así este género incluye diferentes especies, que son

llamadas “serotipos”, “genotipos” o simplemente “hantavirus”. Este virus representa un género separado en la familia Bunyaviridae,

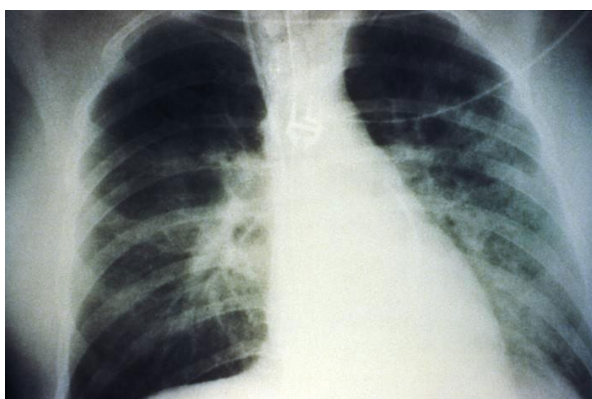
**Mecanismo de transmisión:** El hantavirus no se transmite al hombre por artrópodos, sino que por contacto con roedores infectados y sus excretas (3). Así es transmitido desde los roedores por inhalación de aerosoles de sus excretas contaminadas, ya que el virus se elimina a través de la saliva, orina y deposiciones de estos animales, siendo el hombre un huésped accidental (5,9). El Hantavirus produce infección crónica persistente en el roedor (10). También se ha planteado la posibilidad de transmisión de persona a persona que será desarrollada más adelante.

#### 4. Cuadro clínico:



inicio de los síntomas.

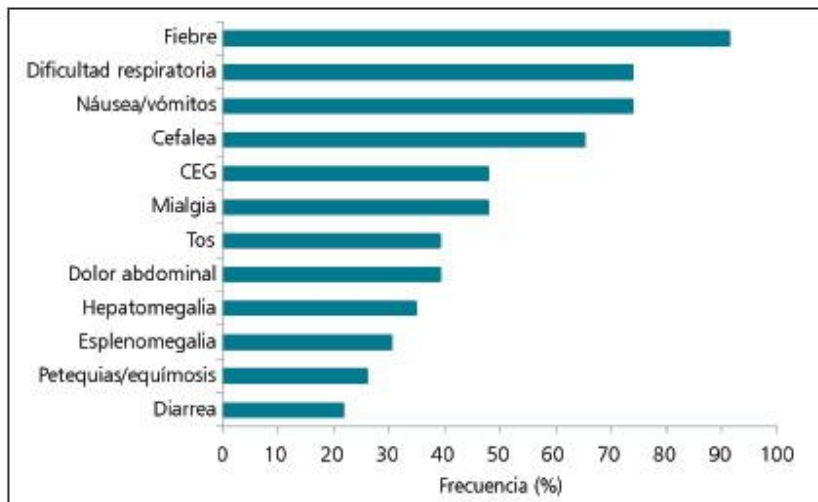
El cuadro clínico se caracteriza por fiebre (superior a 38°C) mialgias, cefalea, acompañado o no por síntomas gastrointestinales, presentan una radiografía de tórax con infiltrado intersticial uni o bilateral o un hemograma con: trombocitopenia, recuento de blancos con desviación a izquierda y/o hemoconcentración. Frecuentemente hay antecedentes de situaciones de riesgo o exposición a roedores silvestres previo al



**Paciente con hanta e infiltrado pulmonar. CDC** También se incluye en el diagnóstico aquellos pacientes que presentan distress respiratorio sin causa que lo explique y que se presente en personas previamente sanas (11). En el caso de pacientes pediátricos, en una revisión de 10 años de 82 casos en niños efectuada por la Dra. Marcela Ferrés en el 2010, caracterizó con mayor detalle un subgrupo de 24 niños (12), se incluye información de casos

pediátricos notificados al Ministerio de Salud entre los años 1997 a 2007. Se destaca un período incubación de 6 a 43 días, un 77% de ellos fueron clasificados como de evolución grave al ingreso (50% de ese grupo fallecidos), la letalidad del total de pacientes fue de un 36% que coincide con los datos de la literatura (13,14). En los 24 niños estudiados con mayor detalle, se describen los síntomas más frecuentes que incluyeron: fiebre, distress respiratorio, náusea/vómitos y cefalea (**Ver Gráfico N° 1**).

**Gráfico N° 1, Sintomatología y signos más frecuentes en 24 niños con síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Chile 1997-2007**



**Figura 2.** Síntomas y signos más frecuentes presentes en 24 niños con síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Chile 1997-2007.

**Fuente:** Marcela Ferrés y cols. Hantaviriosis: caracterización clínica-epidemiológica de pacientes pediátricos en Chile. Rev Chil Infect 2010;27(1):52-59 (12)

**Estudio de uso de antisuero:** Corresponde destacar el uso en Chile como alternativa terapéutica de suero de pacientes infectados y recuperados. Este esfuerzo corresponde a un trabajo de Francisca Valdivieso y Pablo Vial, quienes detectaron en sobrevivientes que residen en Chile o Estados Unidos, altos títulos de NAb en plasma contra el tipo de virus prevalente en las regiones en que vivían y ausencia de títulos contra microorganismos heterólogos. Los títulos se mantienen 1:1600 hasta 11 años después de la infección (15)

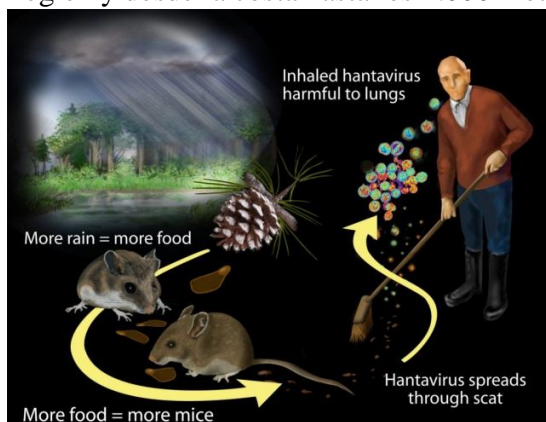
**5. Epidemiología:** Desde 1993 al 2009, se han notificado algo más de 2.500 casos de Síndrome Pulmonar Agudo por hantavirus (SPH) desde el nuevo mundo, con una tasa de letalidad de entre 40 a 50%. Desde China se han notificado alrededor de 1.3000.000 casos de Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (HFRS) entre 1950 y 1997 con 44.304 muertes registradas (3.53%) (16). Los hantavirus, a diferencia de los otros *Bunyaviridae* patógenos, no infectan artrópodos, sino que se mantienen en la naturaleza en roedores infectados a permanencia e infectan a través de su saliva, orina y excretas (17). La epidemiología y filogenia de los hantavirus están cercanamente relacionadas a sus respectivos roedores receptores, a un grado casi único entre las zoonosis. Cada hantavirus tiene su propio roedor hospedero, su propia área geográfica y aún una propia manifestación clínica en el hombre. Ya se mencionó que el hombre y los animales diferentes al reservorio natural (ratones) son huéspedes incidentales (camino sin salida) y sin ninguna importancia en la transmisión o evolución de los hantavirus (14). Los *Sigmodontinae* son los roedores más abundantes en Sudamérica. En trabajos efectuados en Chile por Angel Spotorno, Palma y cols. (18) encontraron seropositivos a hantavirus las siguientes especies: un orizonino: *Oligoryzomys longicaudatus* (el de mayor prevalencia y muy probablemente reservorio primario), dos akodontinos: *Abrathrix langipilis* y *Abrathrix olivaceus* y dos filotinos (*Loxodontomys micropus* y *Phyllotis darwini*). Estas cinco especies están relacionadas filogenéticamente.



*Oligoryzomys longicaudatus*

Fuente: Spotorno, Palma, Valladares. Biología de roedores reservorios de hanta virus en Chile. Rev. Chi. Infectología v. 17 n.3. 2000 ( 18 )Foto: E Palma

Así, en Chile el huésped y reservorio primario es el roedor silvestre *Oligoryzomys longicaudatus* siempre que sea portador del virus (ratón de cola larga, autóctono), al que le produce una infección crónica con viremia persistente y asintomática, eliminando el virus por la orina, saliva y excretas. Al ser silvestre, el mayor riesgo está siempre en los sectores rurales. El *Oligoryzomys longicaudatus* se extiende entre la III Región y la XI Región y desde la costa hasta los 2.000 metros de altura.



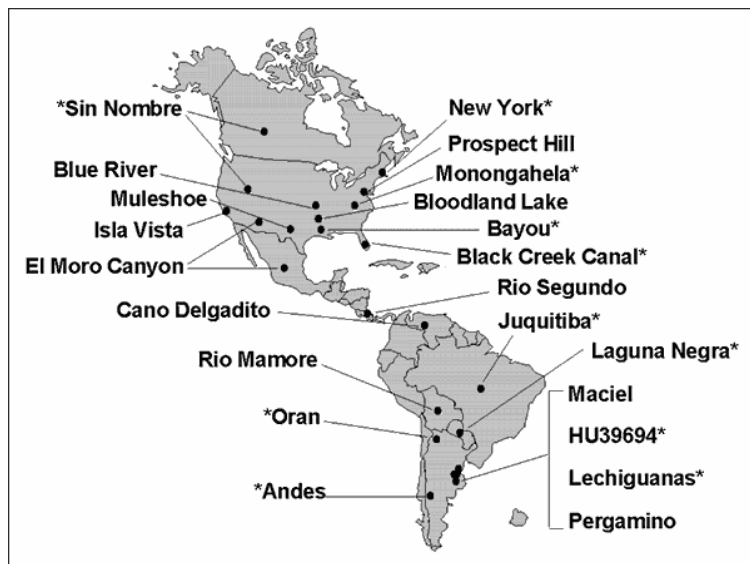
En Chile el primer caso de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) fue diagnosticado en octubre de 1995 en una mujer residente en Cochamó, provincia de Llanquihue quien sobrevivió a la enfermedad (19). Los primeros casos en Sudamérica fueron en 1993 y 1994 en Argentina y Brasil. En 1995, se produjo un brote en Argentina, zona de El Bolsón, identificándose un nuevo tipo de hantavirus llamado virus Andes (20). En el caso de Chile se aisló el mismo virus

Andes de Argentina (21). En estudios epidemiológicos realizados en Aysén, se encontró una prevalencia de infección por hantavirus que varió entre un 2% en zona urbana a 13.1% en zona endémica (22). El mayor número de casos es en hombres, probablemente por su mayor labor agrícola o en sectores rurales.

En Chile la expresión clínica variable de la infección por Hantavirus Andes (ANDV), hizo pensar en la posible asociación entre la constitución genética de pacientes chilenos para el sistema HLA y la expresión clínica de la enfermedad. Un estudio realizado por Pablo Ferrer, Pablo Vial y cols. comparando alelos HLA A, B, DRB1 y DQB1, encontró la presencia del alelo HLA DRB1 15 con una frecuencia significativamente más alta en los pacientes leves de la enfermedad, por lo que los autores lo asocian al curso clínico leve de la enfermedad. Por otra parte el alelo HLA-B08, se encontró en una frecuencia mayor en los pacientes graves (23).

Por su parte, según su variabilidad genética del virus se han descrito sobre 20 variedades de Hantavirus en ratones de las Américas, de las cuales sólo 11 provocan enfermedad en el hombre (24) (Ver **Mapa N° 1**, donde se observa que el sur de Chile y Argentina comparten la prevalencia del virus Andes).

## Mapa N° 1 Variedades de Hantavirus presentes en América



Fuente: James N Mils. Emerging Infectious Diseases. 1998 Oct-Dec. (24)

(\*) Variedades patógenas humanas

Cada uno de estos hantavirus descritos para la región tiene su hospedero específico, lo cual fue estudiado por Peters y Simpson en el año 2009, en que publica los hospederos de aquellos hantavirus identificados como patógenos para el hombre (25), incluyendo el Virus Andes que compartimos con Argentina. En el Mapa N° 2, se mencionan los ratones silvestres que constituyen reservorio natural para los hantavirus patógenos de la región de las Américas:

## Mapa N° 2. Ratones silvestres reservorio natural de los hantavirus patógenos para el hombre en América.



Fuente: Peters Sympson y cols. Spectrum of hantavirus infection: Hemorrhagic fever and Hantavirus Pulmonary Syndrome ( 25)

En la revisión de casos en niños efectuada por la Dra. Ferrer en Chile correspondiente a casos registrados entre los años 1997 y 2007 (12), la época de presentación de los casos fue en un 66% entre noviembre y abril, es decir la temporada de mayor temperatura en el país que coincide con una mayor labor agrícola, excursiones al sector rural y la floración de la quila (Ver Gráfico N°2)

**Gráfico N° 2. Fecha de presentación de 83 casos pediátricos de infección por Hantavirus. 1997-2007. Chile. Revisión de fichas**

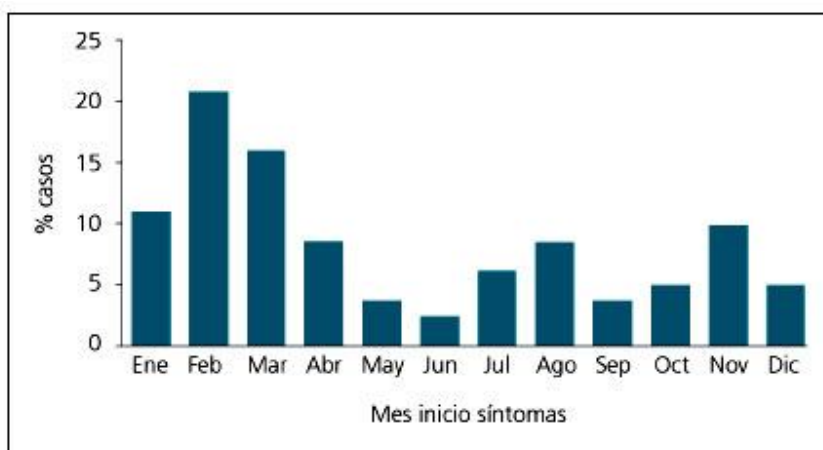


Figura 1. Distribución de casos SCPH pediátricos confirmados según mes de ocurrencia.

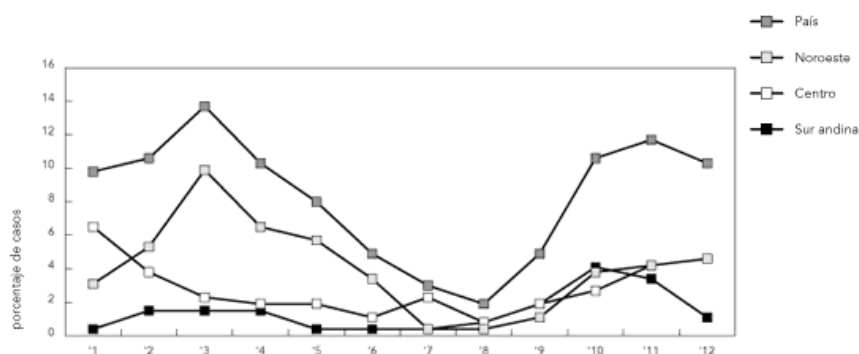
Fuente: Marcela Ferrés y cols. Hantavirus: caracterización clínica epidemiológica de pacientes pediátricos en Chile. Rev Chil Infect 2010;27(1):52-59 (12)

La curva de distribución de casos en el tiempo en Chile es idéntica a la descrita en Argentina por Sergio Ossa y Oscar Salomón (26) (Ver Gráfico N° 3).

**Gráfico N°3. Distribución mensual de casos por Hantavirus. Argentina. 1991-1997**

Figura 6

Distribución de casos notificados de Síndrome Pulmonar por Hantavirus, según meses del año de inicio de los síntomas y región geográfica. Argentina, 1991-1999.



Fuente: ANLIS, "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud de la Nación

Fuente: Sergio Sossa y cols. Cad. Saúde Pública. Vol 17 suppl 2001(26)

Sergio Sossa y Salomón, plantean en esta misma publicación, la hipótesis de la transmisión persona a persona, al detectar en su estudio casos relacionados en algunos niños sin exposición aparente a ambiente de riesgo, ello los hace sospechar en esta vía, hipótesis que ya ha sido planteada en varios trabajos argentinos, chilenos, algunos colaborativos con el CDC, a propósito del linaje south del virus Andes (27,28,29,30) Se planteó en Chile con evidencia epidemiológica y virológica en un brote en la región de Aysén (1997) y otro en Parral (VII Región). Es una situación de baja frecuencia y que no supera el 1% de los casos. Se sugiere que ocurre por contacto de fluidos corporales en el período de mayor viremia y que afecta principalmente a la pareja del caso índice (30) (probable transmisión sexual). No existe evidencia de transmisión nosocomial.



El aumento de casos entre octubre y abril, además de las labores propias del campo, coincide con la aparición de la llamada “ratada”, especialmente en las regiones más afectadas en Chile (Los Lagos y Aysén) y que corresponde al florecimiento explosivo de Quila, que por ser el alimento más preciado de los roedores, lleva a una sobrepoblación de ratones silvestres. El aumento de casos de noviembre a marzo se explica también por aumento de actividades en terreno propias de la agricultura y de

recreación por parte de la población en la zona rural.

En cuanto a la distribución geográfica en Chile, los casos de SPH se han presentado desde la IV a la XI región. La región del BioBío concentra el mayor número de casos acumulado desde 1995 a 2012 (194 casos) seguida por Los Lagos con 134 (total país 764 casos) (31).

La tasa de letalidad oscila entre un 40 y 50%. La mitad de los pacientes realiza actividad agrícola o forestal y los casos se producen en su mayoría en la temporada primavera-verano. Es una enfermedad de notificación obligatoria **inmediata**. Las muestras de sangre para confirmación deben derivarse al Instituto de Salud Pública de Chile o la Universidad Austral de Valdivia. Las muestras deben enviarse bajo condiciones de bioseguridad establecidas por Norma del ISP: en triple embalaje, debidamente rotulado con señal de riesgo biológico en el exterior. Debe efectuarse estudio de los contactos y del grupo que haya estado expuesto al riesgo según encuesta epidemiológica. Los hantavirus tienen cubierta lipídica y son susceptibles a la acción de blanqueadores al 10%, detergentes y desinfectantes de uso común en hospitales. Por tanto, practicar las medidas de prevención, son básicas para disminuir el contacto con el virus. La vía principal de transmisión es el aparato respiratorio por medio de pequeñas partículas de aerosol generadas desde las excretas de los roedores y en particular la orina recién expulsada. Sin embargo, es posible que dichas partículas también se generen durante actividades humanas que alteran la tierra, basura o materiales de nidos, todos ellos

contaminados. La posibilidad de infección aumenta cuando las personas trabajan, juegan o viven en espacios cerrados en lo que exista una infestación activa de roedores.



El personal que estudia el brote en terreno debe estar debidamente protegido con overoles (ojalá desechables), mascarilla con filtro de alta eficiencia (HEPA), botas altas de seguridad y guantes desechables. Se debe efectuar una limpieza cuidadosa de la vivienda y en un radio de 30 metros a su alrededor. Una recomendación que se menciona poco a la población, es la de incentivar la colonización y proteger a los depredadores naturales del ratón: zorro, quique, búhos, peucos, cernícalos y

culebras.

**6. Estudio de laboratorio y un logro significativo:** El laboratorio de referencia de Hantavirus del Instituto de Salud Pública de Chile, efectúa detección de IgM mediante ELISA de captura, con antígeno total de virus Laguna Negra (CDC, Atlanta) y/o con nucleoproteína recombinante de virus Andes (Instituto Carlos Malbrán). La detección de IgG se efectúa mediante ELISA tipo *sandwich* con antígeno de nucleoproteína recombinante de Virus Sin Nombre (CDC, Atlanta) y/o de Virus Andes suministrado por el Instituto Malbrán de Argentina. Desde 1998 se incorporó a la rutina la técnica de TR-RCP para la detección de ARN viral, desde sangre de pacientes, tejidos de personas fallecidas y órganos de roedores.

**Un logro destacable** del T.M. Héctor Galeno del ISP, fue el aislamiento de hantavirus en cultivos celulares desde sangre de un paciente sospechoso de 10 años de edad, fallecido sin detección de anticuerpos en la sangre. El procedimiento consistió en inocular 0.5 ml. de muestra de suero del paciente a frascos con monocapa semiconfluente de células Vero E6, incubadas por 10 días en estufa CO<sub>2</sub>. Luego se realizaron pasajes sucesivos de estas células en nuevos frascos con monocapas de células Ver E6. Finalmente se realizaron pruebas para detectar proteínas y genoma de hantavirus en los frascos de cultivo. Se confirmó la presencia del virus por prueba de transcripción reversa ligada a RPC anidada. Se observó la presencia de amplificado del tamaño esperado, el producto fue clonado y secuenciado, lo que resultó en una secuencia nucleotídica idéntica al virus Andes ya publicado (32,33,34,35).



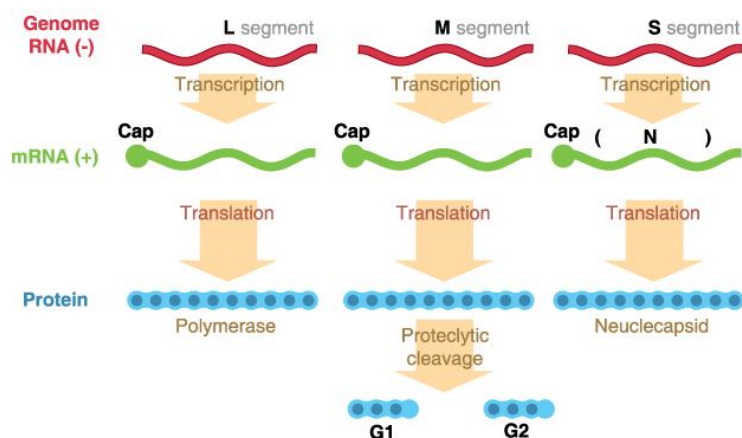
Frente al último brote de hantavirus durante el último verano, el Instituto de salud Pública desarrolló una red nacional de laboratorios, para detectar mediante un test rápido de Elisa en forma precoz los casos sospechosos de Hantavirus a través de un sistema de



exámenes para la detección rápida del virus Hanta, el cual demora sólo tres horas en entregar sus resultados y tiene un nivel de sensibilidad 100% y especificidad 96%. Estos centros están en las regiones de Valparaíso, del Maule, Biobío, La Araucanía y Los Lagos. Además, el Instituto de Salud Pública de Chile trabaja en la confirmación coordinadamente con dos centros de confirmación: La Universidad Austral de Valdivia, (que opera con las regiones de La Araucanía, Los Ríos y Los Lagos) y el segundo es el Centro de Investigaciones Clínicas de la Universidad Católica.

**7. Comentarios:** Las precauciones a seguir en el manejo individual de los casos y del ambiente, están debidamente establecidos en las instrucciones ministeriales (36). Solamente correspondería insistir en que todo paciente **sospechoso debe referirse** de inmediato a un Servicio de Salud que cuente con **Unidad de Cuidados Intensivos** que permita monitorear permanentemente y adecuadamente al paciente, ya que la enfermedad se caracteriza por un agravamiento repentino con distress respiratorio severo, falla cardíaca e hipotensión que exige atención especializada inmediata.

#### 8. Perspectivas de una vacuna efectiva:

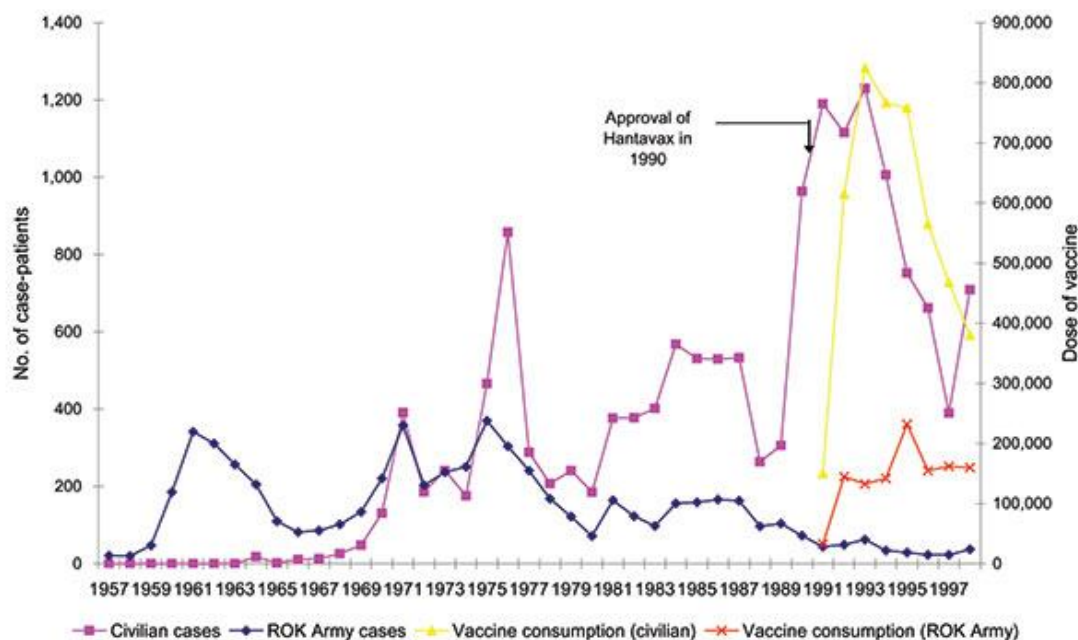


La estructura molecular del virus, ya fue descrita anteriormente en este mismo texto y su estrategia de codificación se la considera como de las más simples dentro de los cinco géneros de su familia (37). Aunque se han efectuado grandes esfuerzos, después de más de 30 años de su descubrimiento, todavía no se dispone de una vacuna segura y efectiva licenciada por OMS, ni de tratamientos antivirales contra la infección. La base de su manejo clínico es simplemente de soporte, con frecuencia, en Unidades de Tratamiento Intensivo (ventilación asistida, oxigenación extracorpórea por membrana y hemodiálisis) en el caso del síndrome hemorrágico. El uso de Ribavirina en Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (HFRS) está limitado a brotes epidémicos en que se detecten casos muy precoces en que se tenga cierta certeza de una evolución grave como para asumir las reacciones adversas del medicamento (ej. anemia) (38).

Aunque no hay una vacuna aprobada por OMS, existen tres vacunas inactivadas con beta propiolactona (BPL) o formalina, basadas en cerebro de ratón lactante,

desarrolladas para los virus Hantaan y Seoul, una en Korea y dos China para uso solamente local en fiebre hemorrágica (39). Las vacunas inactivadas se usan actualmente en el mundo para poliomielitis, influenza, rabia, hepatitis A, encefalitis japonesa. La vacuna coreana para fiebre hemorrágica por hantavirus se utiliza en dos dosis separadas por un mes y un refuerzo al año. Aunque se han utilizado millones de dosis, aún se discute su efectividad que sólo ha sido medida por estudios serológicos (40,41). En 1990 Korea aprobó la vacuna contra hanta de Keecho Park (Hantavax) en base a un estudio en que se comparó el efecto de la vacuna con el seguimiento del número de casos en población civil y militar antes, durante y después de la vacunación. En el caso de la población civil se aprecia correspondencia de la vacunación con el descenso de los casos, lo que no es tan claro en la población militar (Ver **Gráfico N° 4**). Sin embargo, también se evaluó la efectividad de la misma vacuna con el uso de una, dos y tres dosis. Se encontró mejoría en la protección al aumentar las dosis, sin embargo menos del 50% de la población estudiada produjeron anticuerpos neutralizantes después del booster de los 12 meses, además el análisis estadístico demostró que los hallazgos del estudio podían corresponder al azar (39,42,43). La ausencia de efectos adversos, además del uso de millones de dosis en los últimos 10 años, sugiere que la vacuna inactivada con formalina para fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) es segura para uso humano, sin embargo debe ser reformulada para inducir una respuesta inmune humoral de larga duración, antes de reevaluarla para confirmar la eficacia de esta vacuna (44,45).

**Gráfico N° 4. Tendencia del número de casos de fiebre hemorrágica con síndrome renal. Corea. 1957-1998**



**Fuente: Park K, Protective effectiveness of hantavirus vaccine. 2004. Emergen Infect. Dis. Vol 10, N° 12Dec (42)**

Aparte de la ya mencionada, se han intentado una gran variedad de otras vías para desarrollar vacunas utilizando virus inactivado y tecnología DNA recombinante.

Se ha ensayado el uso de vacunas recombinantes de subunidades, hay estudios que han demostrado alta antigenicidad (el uso de subunidades además resuelve problemas de bioseguridad en el trabajo experimental de laboratorio). Varias experiencias han demostrado alta antigenicidad de la proteína de la nucleocápside y de las membranas de glicoproteínas Gn y Gc. De esta forma se han propuesto varias técnicas para desarrollo de vacunas de subunidades utilizando tecnología DNA. Existe suficiente evidencia de que tanto la glicoproteína de membrana como la proteína de la nucleocápside pueden inducir protección (46).

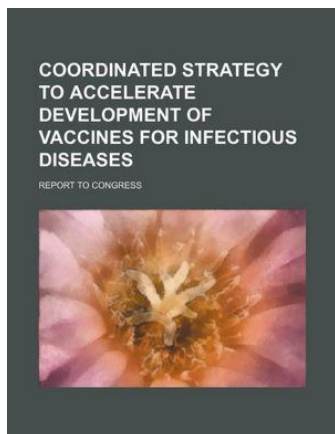
Diversos grupos han utilizado fragmentos de la nucleocápside y las membranas de glicoproteínas Gn y Gc del virus Andes, virus Puumala y el Virus Sin Nombre como inmunógenos (47,48,49,50). En el pasado se ha inmunizado con DNA desnudo como una alternativa contra enfermedades infecciosas. El DNA utilizado en potenciales vacunas contiene el gen o genes que codifican una porción antigénica del virus o bacteria. La inyección directa de DNA en músculo esquelético lleva a la producción de proteínas que consecuentemente estimulan el sistema inmune del huésped, tanto con respuesta humoral como celular, contra la proteína expresada. El uso de citoquinas como coadyudante puede aumentar la respuesta inmune para un antígeno particular. Si se administran en dosis seguidas, se aumenta la respuesta contra el antígeno específico y la inmunidad protectora contra el agente infeccioso. En estos últimos estudios han evaluado en ratas la fusión de genes del microorganismo que estimulan una respuesta inmunológica humoral y celular contra hantavirus. Así se ha concluido que la fusión de segmentos genéticos específicos del virus (en este caso el gen IL-2 con el segmento G2 del DNA) puede efectivamente originar una buena respuesta del huésped y constituir un candidato fuerte para una vacuna (50). Un camino novedoso y actual se abre, pero evidentemente queda mucho por recorrer.

Pese a ser una enfermedad distribuida por todo el mundo y a los esfuerzos desplegados por los investigadores, para algunos autores, existen dudas que se alcance una vacuna segura y efectiva, aprobada por OMS y comercialmente disponible dentro de los próximos cinco años. Desafortunadamente, la vacuna para hantavirus no es muy atractiva comercialmente para la industria farmacéutica. A modo de ejemplo en Bélgica con 10 millones de habitantes, tienen aproximadamente 140 casos de infección por hantavirus anuales sin muertes registradas con más de 2.000 casos acumulados (51). Sin embargo, la demanda por la vacuna podría aumentar en los próximos años, particularmente en Europa, en que se ha detectado una nueva forma de presentación de la enfermedad en forma de ciclos epidémicos de 2 a 3 años, según algunos expertos asociados al calentamiento global. Lo que haría aumentar el interés comercial por la vacuna en un futuro bastante próximo. En Estados Unidos se producen 500 casos anuales de síndrome pulmonar por hantavirus (HPS) con una población de 300 millones de habitantes. En China y Corea, con alta casuística de Fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) utilizan su vacuna inactivada, que según sus datos ha reducido la incidencia, pero sus estudios y resultados son controversiales (39).

Hantavirus es un patógeno significativo en muchas partes del mundo, por lo que el objetivo final debe ser el desarrollo de una vacuna polivalente que proteja contra todos los hantavirus patógenos. Obviamente antes de su comercialización y uso masivo debe determinarse para cada candidato la eficacia e inocuidad del producto.

Aunque la vacunación es la estrategia ideal para el control de enfermedades infecciosas, hay que tener presente que en la práctica, el introducir en la cultura de la población, simples y económicas medidas preventivas como las ya mencionadas anteriormente en

este texto, representan un paso importante en el control de la enfermedad. A modo de ejemplo, estas medidas preventivas utilizadas por el ejército de Estados Unidos en la guerra de Bosnia (país donde la enfermedad es altamente endémica), redujo los casos en la población militar en el campo, a casi cero (39).



Un punto importante es que a fines del 2009, Estados Unidos estableció sus prioridades y estrategias para el desarrollo acelerado de vacunas para enfermedades infecciosas, en una reunión con la participación del CDC, NIH, el Departamento de Defensa y el Departamento de Servicios de Salud (52). En dicho documento se establece una primera línea de prioridades para los recursos de investigación y desarrollo, en base a prevalencia y mortalidad, para las siguientes áreas: vacuna VIH, malaria y tuberculosis (incluye vacuna recombinante BCG, vacuna TB con vector que corresponde a adenovirus inactivado por calor que incorpora DNA de mycobacteria, vacuna subunidades adyudantes). Esta primera prioridad es

seguida por enfermedades tropicales (Chagas, leishmaniasis, filariasis). Vacunas para enfermedades entéricas (Ecoli enterotoxigénico, Campylobacter y Shigella), Dengue y hantavirus. Desde nuestra perspectiva esta priorización parece acertada.

Paralelamente Hantavirus ha sido designado en el Documento Preparedness and Response list of Bioterrorism agents/diseases, en categoría A y C en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Priority Pathogens list y en categoría C en el Centers for Disease Control (CDC) (53).

## 9. Referencias:

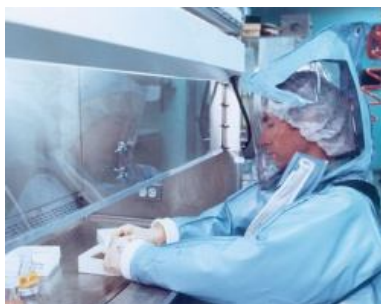
1. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *Journal Infectious Disease* 1978; 137:298-308.
2. CDC. Outbreak of acute illness. Southwesern Inited States. 1993. *MMWR* 1193(22): 421.4.
3. Lednicky JA. Hantavirus: a short review. *Arch. Pathol. Lab Med.* 2003. 127: 30-35
4. Hart CA, Bennett M. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes and Infections* 1999. 1:1229-1237.
5. LeDuc J, Smith G, Pinheiro PF, Rosa ES, Maiztegui J, Isolation of Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South América. *A. J. Trop. Med. Hyg.* 1985;34:810-5.
6. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Fieldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ. Genetic identification of an hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science.* 1993.262:914-917.
7. López N, Padula P, Ross C, Miguel S, Edelstein A, Ramírez E. Genetic caracterizatrion and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Virus Res.* 1997; 50:77-84.
8. Levi S, Morzuno S, Rowe J, Enria D, Pini N. Genetic diversity and epidemiology of Hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 1998; 177:529-38.
9. Baro M, Vergara J, Navarrete M. Hantavirus en Chile: review and cases analysis since 1975. *Rev Med Chile.* 1999; 127:1513-23.

10. Easterbrook JD, Zink MC, Klein SL. Regulatory T cell enhance persistence of the zoonotic pathogen Seoul Virus in its reservoir host. *Proc Natl Acad Scie USA*. 2007. 104:15502-7.
11. Boletín Epidemiológico de Hantavirus. Situación al 7 de enero de 2011. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud. Chile.
12. Marcela Ferrés, Carmen Sandoval, Iris Delgado, Viviana Sotomayor, Andrea Olea, Pablo Vial. Hantaviriosis: Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes pediátricos en Chile. *Revista Chi Infect* 2010; 27(1): 52-59.
13. Lazaro ME, Resa AJ, Barclay CM, Calanni L, Samengo L, Martínez L. Hantavirus Pulmonary Syndrome in southern Argentina. *Medicine*. Buenos Aires. 2000;60(3):289-301.
14. McCaughey C, Hart CA. Hantaviruses. 2000 *J. Med. Microbiol*. 49:587-589.
15. Francisca Valdivieso, Pablo Vial, Marcela Ferrés, Chunyan Ye, Diane Goade, Analia Cuiza, Brian Hjelle. Neutralizing antibodies in survivors of Sin Nombre and Andes Hantavirus infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2006. Vol 12, N° 1, p.166-168.
16. Song G. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China. *Chin. Med. J.* 112(5), 472-477.
17. Hardestam J, Karlsson M, Falk K, Olsson Klingstrom J, Puumala hantavirus excretion kinetics in bank voles (*Myodes glareolus*). 2008. *Emerging Infectious Diseases* 14(8),1209-1215.
18. Angel Spotorno, Eduardo Palma, Pablo Valladares. Biología de roedores reservorios de hantavirus en Chile. *Rev. Chilena de Infectología*. 2000. V17 n.3.
19. Viviana Sotomayor, Ximena Aguilera. Epidemiología de la infección por hantavirus en Chile. *Revista Chilena de Infectología*. 2000, v.17 n.3.
20. Lopez N, Padula P, Rosssi C. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.
21. Lopez, Padula P, Rossi et al. Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Virus Resp* 1997; 50:77-84.
22. Valderrama R, Vega J, Terry W. Community serological survey of infection by hantavirus in the XI Región, Aysén, Chile. *The Fourth International Conference HFRS and hantavirus*, 5-7 de marzo de 1998, Atlanta, Georgia, 155.
23. Pablo Ferrer, Pablo Vial, Marcela Ferrés, Paulo Godoy, Analia Cuiza, Claudia marco, Constanza Castillo, María Umaña, Francisca Rothhammer, Elena Llop. Susceptibilidad genética a hantavirus Andes: Asociación entre expresión clínica de la enfermedad y alelos del sistema HLA en pacientes chilenos. *Rev. Chil. Infectología*. 2007; (5): 351-359
24. James N Mills, James E. Childs. Ecologic studies of rodent reservoirs: Their relevance on Human Health. *Emerging Infectious Diseases*. CDC. 1998. Oct-Dec.
25. Peters CJ, Simpson Gary, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annual Review of Medicine* . 2009. Vol 50: 513-545.
26. Sergio Sossa, Oscar Salomón, Adolfo Gómez, María Esquivel, Elsa Segura. Diferencias regionales en Síndrome Pulmonar por Hantavirus (enfermedad emergente argentina). *Cadernos de Saúde Pública*. Vol 17. Suppl. Río de Janeiro. 2001.

27. Expansión geográfica de síndrome pulmonar agudo por Hantavirus en Argentina. Informe del caso más austral. *Medicina (Buenos Aires)* 2009;69:647-650.
28. Rachel Wells, Sergio Sossa, Zaida Yadon, Delia Enria, Paul Padula, Normí Pini, James Mills, Clarence Peters, Elsa Segura. An unusual Hantavirus outbreak in Southern Argentina. Person to person transmission?. *Emerging Infectious Diseases*. Vol 13, N°2 april-june. 1977.
29. Diego Pinno, Valencia Martínez, Carla Bellono, Claudia López, Paula Padula. Nueva evidencia epidemiológica y molecular a favor de la transmisión interhumana para el linaje south del Hantavirus Andes. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64. 43-46
30. Diagnóstico y manejo Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus. Guía Clínica. 2009. Viviana Sotomayor, Andrea Olea, Maritza Labraña, Eliecer Villagra. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud.
31. Informe de Hantavirus. Semana Epidemiológica 11/2012. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud.
32. Héctor Galeno, Eliecer Villagra, Jorge Fernández, Eugenio Ramírez, Judith Mora. Técnicas diagnósticas de infección por hantavirus. *Revista Chi Infectología*. 2000; 17(3) 211-215.
33. Héctor Galeno, Eliecer Villagra, Jorge Fernández, Eugenio Ramírez, Judith Mora. Infección por hantavirus en humanos: Experiencia del laboratorio de referencia para enfermedades infecciosas emergentes. *Revista Chil. Infectología* 2000; 17(3): 216-219.
34. Galeno H, Mora J, Villagra E, Fernández J, Hernández J, Mertz G, Ramirez E. First human isolate of Hantavirus in the Américas. *Emerg. Infect Dis* 2002; 8(7): 657-61.
35. Nicole Tischler, Jorge Fernández, Ilse Müller, Rodrigo Martínez, Héctor Galeno, Eliecer Villagra, Judith Mora, Eugenio Ramírez, Mario Roseblatt, Pablo Valenzuela. Complete sequence of the genome of human isolate of Andes virus CHI-7913: comparative sequence and protein analysis. *Biological Research*. 2003. V.36 n.2.
36. Circular 45/45 del 31/12/2001. Medidas de prevención, control, diagnóstico y vigilancia epidemiológica de la infección por Hantavirus. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud.
37. Schmaljohn CS, Hasty SE, Harrison SA, Dalrymple JM. Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. 1983. *J. Infect. Dis.* 148(6), 1005-1012.
38. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM. Prospective double-blind clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. 1991. *J Infect Dis*, 164(6), 1119-1127.
39. Piet Maes, Jean Clement, Marc Van Ranst. Recent approaches in hantavirus vaccine development. 2009. *Expert Reviews. Vaccines* 8 (1), 67-76.
40. Yamanishi K, Tanishita O, Tamura M. Development of inactivated vaccine against virus causing haemorrhagic fever with renal syndrome. 1988. *Vaccine* 6(3), 278-282.
41. Cho HW, Howar CR. Antibody response in human to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). 1999. *Vaccine* 17: 2569-75.
42. Park K, Kim CS, Moon KT. Protective effectiveness of hantavirus vaccine. 2004. *Emergen Infect. Dis.* Vol 10, N° 12 Dec.

43. Cho HW, Howard CR, Lee HW. Review of an inactivated vaccine against hantaviruses. 2002. *Intervirology*. 45: 328-84.
44. Sohn YM, Rho HO, Park MS, Kim JS. Primary humoral immune responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax): consideration of active immunization in South Korea. 2001. *Yonsei Med. J.* 42(3), 278-284.
45. Hae-Woi, Collin R. Howards. Antibody response in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). 1999. *Vaccine Col 17* issued 20.21. p. 2569-2576.
46. Lundkist A, Scholander C, Niklasson B. Anti-idiopathic antibodies against Puumala virus glycoprotein-specific monoclonal antibodies inhibit virus infection in cell cultures. 1993. *Arch.Virol.* 132/(3-4), 255-265.
47. Hooper JW, Ferro AM, Wahl-Jensen V. Immune serum produced by DNA vaccination protects hamsters against lethal respiratory challenge with Andes virus. 2008. *J. Virol.* 82(3), 1332-1338.
48. Custer DM, Thompson E, Schmaljohn CS, Hooper JW. Active and passive immunization against hantavirus pulmonary syndrome with Andes virus M genome segment based DNA vaccine. 2003. *J. Virology* 77(18), 9894-9905.
49. Alma Gedvilaite, Aurelia Zvirbliene, Juozas Staniulis, Kestutis Sasnauskas, Detlev Krüger, Reiner Ulrich. 2004. *Viral Immunology*, 17(1): 51-68.
50. Huang Hao, Li Xiu, Zang Zehua, Jia Min, Hu Hongbo, Wu Zhiong, Zhu Zenhua. Genetic immunization with Hantavirus vaccine combining expression of G2 glycoprotein and fused interleukin-2. 2008. *Genetic Vaccines and Therapy*,6:15.
51. Clement J, Maes P, Van RM, Foucar K. Acute injury in emerging non-tropical infections. *Acta Clin. Belg.* 2007. 62(6), 387-395.
52. Report to Congress. Coordinated Strategy to accelerate development of vaccines for infectious diseases. Department of Defense, Department of Health & Human Services, National Institute of Health, Centers for Disease Control. October 2009.
53. Vaccines for Biodefense. *Vaccine*. 2009, Vol 27, Supplement 4, 5 november 2000, pages D61-D6.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



**Departamento de Asuntos Científicos**