

Owen R.D., Cubilla M, Jonsson C.B, Una revisión de la investigación y descubrimientos sobre el Hantavirus en Paraguay, 1995 - 2022.
Rev. Soc. cient. Parag. 2023; 28(2): 397-457.
<https://doi.org/10.32480/rscp.2023.28.2.397>
Recibido: 26/07/2023. Aceptado: 21/09/2023.

ARTÍCULO DE REVISION
REVIEW ARTICLE

Una revisión de la investigación y descubrimientos sobre el Hantavirus en Paraguay, 1995-2022.

A review of Hantavirus research and discoveries in Paraguay, 1995 – 2022

Robert D. Owen ¹ , Montserrat Cubilla ² y Colleen B. Jonsson ³ 

¹. Centro para el desarrollo de la investigación científica, Asunción, Paraguay.

². Santa Ana 1185 c/ Corrientes

³. Department of Microbiology, Immunology, Biochemistry, University of Tennessee
Health Science Center, Memphis, TN, USA

Autor correspondiente: rowen@pla.net.py

RESUMEN: El Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) es una enfermedad a veces mortal, causada por varias especies de *Orthohantavirus*, siendo los roedores Sigmodontinos las especies de reservorio natural más frecuente. Los primeros casos documentados de SPH en Sudamérica, en 1995, incluyeron un brote en el Chaco central de Paraguay. En las casi tres décadas transcurridas desde entonces, se han realizado numerosas investigaciones en Paraguay o basadas en datos recopilados en Paraguay,



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

con el objetivo de comprender la distribución de los huéspedes y los virus, así como su ecología y evolución. Estas investigaciones han dado lugar a numerosas presentaciones en reuniones científicas, tres tesis de postgrado, tres capítulos de libros y 26 artículos revisados por pares publicados en 18 revistas científicas. La investigación de campo en Paraguay ha producido evidencia sólida de que la estructura del paisaje y el uso de la tierra son los principales factores ambientales que determinan la prevalencia viral en las poblaciones de huéspedes de América del Sur. Los modelos espaciales y matemáticos basados en datos de campo recopilados en Paraguay han explorado las probabilidades de infección según la edad y la diferenciación sexual, la importancia de las especies huésped secundarias, la estructura y fragmentación del hábitat y las tasas de migración del huésped entre fragmentos de hábitat. Este artículo documenta y resalta la importancia de la investigación sobre hantavirus que se ha llevado a cabo en Paraguay, analiza la infección por hantavirus y los casos de SPH en Paraguay, y sugiere futuros caminos para la investigación sobre hantavirus.

Palabras claves: ecología huésped-virus, epidemiología, hábitat, investigaciones de campo, investigaciones de largo plazo, reordenación, simpatria

ABSTRACT: Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) is a severe, sometimes fatal disease caused by one of several species of *Orthohantavirus*, with Sigmodontine rodents being the most frequent natural reservoir species. The first documented cases of HPS in South America, in 1995, included an outbreak in the central Chaco of Paraguay. In the nearly three decades since then, a considerable body of research aimed at understanding the host and viral distributions, ecology and evolution has been conducted in Paraguay or has been based on data collected in Paraguay. This research has resulted in numerous presentations in scientific meetings, two master's theses, one Ph.D. dissertation, three

book chapters and 26 peer-reviewed articles published in 18 scientific journals. Field research in Paraguay has produced strong evidence that landscape structure and land use are primary environmental drivers of viral prevalence in South American host populations. Spatial and mathematical models based on field data collected in Paraguay have explored age-based and sexually distinct infection probabilities, the importance of secondary host species, habitat structure and fragmentation, and host migration rates among habitat fragments. This review article documents and highlights the importance of hantavirus research that has been conducted in Paraguay, discusses hantavirus infection and HPS cases in the country, and suggests future research paths for hantavirus research.

Keywords: epidemiology, field research, habitat, host-virus ecology, long-term research, reassortment, sympatry

1. INTRODUCCIÓN

Los hantavirus transmitidos por roedores pertenecen al género *Orthohantavirus*, Familia *Hantaviridae*, dentro del Orden *Bunyavirales*⁽¹⁾. Especies y genotipos específicos de hantavirus transportados por roedores a menudo muestran una estrecha asociación con un único huésped reservorio⁽²⁻⁵⁾. Algunos hantavirus transportados por roedores están asociados con enfermedades humanas en el Nuevo Mundo (el Síndrome Pulmonar por Hantavirus—SPH), o en el Viejo Mundo (el Síndrome Febril Hemorrágico con Síndrome Renal—SFH)⁽⁶⁾. La transmisión a los humanos generalmente ocurre a través de la

inhalación de partículas de virus aerosolizadas procedentes de la orina, heces o saliva de roedores infectados de forma persistente⁽⁶⁾. Desde el brote de SPH en el suroeste de los Estados Unidos en 1993, se han reconocido casos de SPH en todo el continente americano, con una tasa de letalidad que varía del 10 al 37% en general^(7,8). Chile, Argentina y Brasil tienen el mayor número de casos de SPH en América del Sur⁽⁶⁾.

La primera documentación de infecciones humanas por *Orthohantavirus* en América del Sur se produjo en 1995, con casos en Argentina, Chile y el Chaco central de Paraguay occidental⁽⁹⁾. Ferrer et al.^(10,11) informaron una prevalencia variable de anticuerpos de *Orthohantavirus* en poblaciones de paraguayos indígenas, menonitas e hispanos del Chaco central. Una investigación de las circunstancias que rodearon el brote de 1995 indicó que el roedor sigmodóntino *Calomys laucha* era el probable reservorio ⁽⁹⁾. Johnson et al.⁽¹²⁾ aislaron un *Orthohantavirus* aparentemente nuevo de especímenes de *C. laucha* recogidos en la zona, al que llamaron Virus Laguna Negra (LNV), y sugirieron además que el LNV podría ser responsable del SPH en varios países de la región del Cono Sur. Desde esa primera detección e informe del SPH en Paraguay, la investigación se ha centrado en la ecología, distribución y epidemiología de los hantavirus en Paraguay. Este informe proporciona una visión general y un resumen de esos estudios y sus contribuciones a nuestra comprensión de los hantavirus en América Latina. La Tabla 1

proporciona una lista cronológica de las publicaciones que informan sobre la investigación de los hantavirus realizada en Paraguay o basada en datos recopilados en Paraguay.

2. ESTUDIOS ECOLÓGICOS DE CAMPO

Williams et al.⁽⁹⁾ informaron de una lluvia inusualmente intensa en mayo de 1995, poco antes del brote de SPH en el Chaco central en 1995-1996. En su vigilancia peridoméstica de la región, se recolectaron roedores cerca de viviendas rurales y edificios asociados. De los roedores capturados (*Calomys laucha*, *Mus musculus*, *Bolomys lenguarum* (= *Necromys lasiurus*) y *Akodon toba*), se observó evidencia de infección previa en *C. laucha* y *A. toba*.

Yahnke et al.⁽¹³⁾ recolectaron pequeños mamíferos en 12 localidades que representan cuatro hábitats comunes (pastizales, tierras de cultivo, bosque espinoso y arbustos espinosos) durante 1996-1997, en el Chaco central. Se recolectaron doce especies (dos marsupiales y diez roedores), de las cuales solo *C. laucha* fue seropositiva. Esta especie es común en hábitats agrícolas y poco común en hábitats de bosque nativo, con poblaciones más grandes durante la temporada seca y más bajas en la temporada de lluvias. La prevalencia de anticuerpos dentro de *C. laucha* fue mayor en hábitats de tierras de cultivo y menor en bosques nativos.

Además, el estudio revelaba una correlación, aunque marginalmente no significativa, entre el índice de prevalencia de anticuerpos y la proporción de *C. laucha* en las muestras recolectadas.

Chu et al.⁽¹⁴⁾ muestrearon roedores de 17 sitios, que representan seis de los siete biomas principales de Paraguay, tanto en el Chaco como en la región Oriental (este) de Paraguay, durante 1996-1997. Se detectaron individuos seropositivos en diez especies de roedores (aunque no en *Calomys laucha*), y se detectó ARN viral en cuatro de esas especies, tres de las cuales (*Oligoryzomys nigripes*, *Akodon montensis* y *Holochilus chacarius*) eran reservorios de hantavirus no reportados previamente. Además, resultó interesante que se encontraron animales seropositivos y positivos para ARN no solo en el departamento de Alto Paraguay (Chaco), sino también en los departamentos de Ñeembucú e Itapúa (Oriental). La localidad de Ñeembucú, aunque al este del río Paraguay, representa un hábitat de Chaco Húmedo; las localidades de Itapúa se encontraban dentro del bioma del Bosque Atlántico Interior. Chu et al.⁽¹⁴⁾ informaron sobre diez especies de roedores sigmodontinos con individuos positivos para anticuerpos, de los géneros *Akodon*, *Bibimys*, *Graomys*, *Holochilus*, *Nectomys* y *Oligoryzomys*. De estas especies, cuatro (*Akodon montensis*, *Holochilus chacarius*, *Oligoryzomys chacoensis* y *O. nigripes*) incluyeron individuos positivos para ARN de *Orthohantavirus*. En el mismo estudio, los 59 individuos de cuatro

especies de *Calomys* resultaron ser todos negativos para anticuerpos. Un aspecto destacado de este estudio fue que informó sobre animales positivos para ARN en la región oriental de Paraguay, donde aún no se habían registrado casos humanos.

Aunque en ese momento no se habían reportado casos de HPS en la región Oriental, el mismo artículo informó que 5 de los 28 indígenas Aché encuestados en el departamento de Canindeyú fueron positivos para anticuerpos neutralizantes, lo que indica una infección previa por hantavirus⁽¹⁴⁾. Hasta hace poco tiempo (dentro de la vida de algunos de los individuos encuestados), los Aché eran cazadores-recolectores nómadas aislados de forma voluntaria en regiones del Bosque Atlántico Interior en el este de Paraguay; actualmente viven en pequeños asentamientos en casas construidas de bambú, paja y madera, y realizan incursiones de caza periódicas que duran varios días o semanas en el bosque⁽¹⁵⁾.

En un estudio posterior, Chu et al.⁽¹⁶⁾ informaron que cada una de las cuatro especies de huéspedes positivas para ARN portaba una cepa distinta de hantavirus. *Holochilus chacarius* portaba el virus Alto Paraná (ALP), relacionado con el virus LNV y el virus Río Mamoré (RMV); el virus de *O. chacoensis* era el virus Bermejo-Ñeembucú (BMJ-ÑEB), estrechamente relacionado con los virus Bermejo y Orán; y el virus Itapúa 37/38 (IP37/38) de *O. nigripes* no parecía estar estrechamente

relacionado con ningún hantavirus conocido. El virus Ape Aime (AAI), de *A. montensis*, se agrupaba con ALP/LNV/RMV según su segmento “S” (el segmento más pequeño de los tres segmentos característicos de *Orthohantavirus*) y con Pergamino y Maciel según su segmento M (el segmento mediano), lo que sugiere un reordenamiento de esos dos segmentos entre dos especies víricas distintas normalmente portadas por roedores huéspedes diferentes. Se discutió la distribución de cepas de hantavirus recientemente descritas (AAI e IP37/38) en el este de Paraguay. De particular interés fue el hallazgo de AAI en áreas donde se produce una rápida fragmentación y cambio en la cobertura del suelo dentro del Bosque Atlántico Interior. Chu et al.⁽¹⁶⁾ también revisaron la distribución geográfica y ecológica de cepas conocidas de hantavirus en una región de cinco países centrada en Paraguay y observaron que cada cepa de hantavirus muestra una asociación consistente con uno de los principales biomas de la región.

Ghimire⁽¹⁷⁾ muestreó seis cuadrículas de captura-marca-recaptura para investigar los factores de estructura vegetal relacionados con la presencia y abundancia de *Akodon montensis*, identificado como un reservorio primario de hantavirus en el este de Paraguay. Concluyó que la abundancia y la seroprevalencia están relacionadas de manera compleja, con una seroprevalencia más alta en hábitats que sostienen altas y bajas abundancias de *A. montensis*, y más baja en hábitats que

sostienen niveles de población intermedios. También encontró que *A. montensis* tiende a ser más abundante en comunidades de roedores de menor diversidad, que se encuentran en hábitats con niveles intermedios de perturbación antropogénica. Palma et al.⁽¹⁸⁾ resumieron la literatura disponible sobre estudios ecológicos en el Cono Sur, incluido Paraguay, e indicaron que los estudios en curso están mejorando nuestra comprensión de la ecología de hantavirus / huésped, y proporcionando herramientas que pueden predecir el riesgo humano.

Dinámica espacial

Distribuciones de huésped

Paraguay se destaca entre los países de América del Sur por estar ubicado en el nexo de varias importantes ecorregiones del continente (incluyendo el Bosque Interior Atlántico, Cerrado, Pantanal, Chaco Húmedo, Chaco Seco y Pastizales Mesopotámicos⁽¹⁹⁾), además de encontrarse en el límite entre climas tropicales y subtropicales. Por lo tanto, no es sorprendente que las distribuciones de muchas especies de mamíferos alcancen su límite dentro del país, y que especies representativas de distintas ecorregiones sean simpátricas o tengan distribuciones interdigitadas⁽²⁰⁾.

Tampoco es sorprendente que se encuentren en Paraguay varios hantavirus, representando tanto clados occidentales como orientales y asociados con huéspedes característicos de varias ecorregiones distintas. *Calomys laucha*, reportado como el principal reservorio de LNV en Paraguay^(9,12), se distribuye por todas las regiones secas del Chaco paraguayo, hasta Uruguay⁽²¹⁾. *Holochilus chacarius*, encontrado con ARN positivo para ALP⁽¹⁶⁾, se distribuye en humedales de Paraguay y el noreste de Argentina. *Akodon montensis*, el principal reservorio de AAI (que aparentemente representa un reordenamiento entre los virus occidentales - LNV - y los virus del sureste - Pergamino/Maciél), se encuentra en una variedad de hábitats, incluyendo bosques no perturbados y perturbados (campos viejos y regenerados) en el este de Paraguay, noreste de Argentina y sureste de Brasil. *Oligoryzomys nigripes*, el principal reservorio de IP37/38⁽¹⁶⁾, se encuentra en las regiones del Bosque Atlántico del este de Paraguay, norte de Argentina, centro y sureste de Brasil⁽²¹⁾. *Oligoryzomys flavescens*, reportado (como *O. chacoensis*)⁽¹⁶⁾ como positivo para BMJ-ÑEB en el Chaco Húmedo del sureste de Paraguay y como el huésped principal del virus Central Plata en Uruguay⁽²²⁾, se encuentra en el este de Paraguay, sureste de Brasil, Uruguay y el norte y centro-sur de Argentina⁽²¹⁾.

Distribución de los virus dentro del rango del huésped:

No es mucho lo que se sabe sobre la epidemiología de los hantavirus dentro del rango de huéspedes en Paraguay. Johnson et al.⁽¹²⁾ identificaron LNV en cinco *Calomys laucha*, todos provenientes de un radio de aproximadamente 50 km en el Chaco central. En contraste, a pesar de un muestreo extenso en el Chaco, Chu et al.⁽¹⁴⁾ no encontraron LNV en *C. laucha*. Johnson et al.⁽¹²⁾ también encontraron LNV en un paciente de HPS que probablemente contrajo la enfermedad en Bolivia. LNV también ha sido reportado en *Calomys callosus* en Argentina⁽²³⁾ y Bolivia⁽²⁴⁾. ALP (*Holochilus chacarius*, Alto Paraguay) y BMJ-ÑEB (*Oligoryzomys flavescens*, Ñeembucú) solo se conocen en la localidad única en la que fueron descritos⁽¹⁶⁾. Sin embargo, Padula et al.⁽²⁵⁾ encontraron un virus con alta similitud a BMJ en un *Akodon montensis* (reportado como *A. cursor*) del departamento de Alto Paraná. AAI (*Akodon montensis*) e IP37/38 (*Oligoryzomys nigripes*) son prevalentes en varias localidades del este de Paraguay⁽¹⁶⁾, pero no se han reportado en otras áreas.

Distribución entre huésped / virus entre diferentes hábitats:

Goodin et al.⁽²⁶⁾ evaluaron los patrones de seroprevalencia en todas las especies conocidas que incluían individuos seropositivos en Paraguay y encontraron que, en las diez especies recolectadas de 15 sitios en todo

Paraguay, los roedores eran más propensos a ser seropositivos para hantavirus en hábitats perturbados por actividad humana (paisajes agrícolas intensivos o mosaicos) que en cualquiera de los hábitats no perturbados examinados (cobertura de árboles perennes, cobertura de árboles caducifolios, cobertura herbácea, cobertura de arbustos). Estos autores también examinaron con más detalle (a una escala más pequeña) los siete sitios donde se habían recolectado roedores seropositivos en el estudio y encontraron nuevamente que, dentro de estos sitios, los roedores seropositivos eran más propensos a ocurrir en hábitats perturbados. En este estudio, no se hizo distinción entre especies virales, ya que solo se examinó la seroprevalencia.

Ghimire⁽¹⁷⁾ evaluó las preferencias de hábitat de *Akodon montensis* en hábitats no perturbados y en una variedad de hábitats perturbados dentro de la Reserva de Biosfera Mbaracayú, en la región de la Selva Atlántica Interior del este de Paraguay. Encontró que *A. montensis* tiende a ser más abundante en comunidades con menor diversidad estructural del hábitat, que también son hábitats con niveles intermedios de disturbio antropogénico. Además, evaluó tanto los factores poblacionales como las asociaciones vegetales de los individuos seropositivos dentro de *A. montensis*. Concluyó que la abundancia del huésped y la seroprevalencia están relacionadas de manera compleja, siendo la seroprevalencia más

alta en hábitats que soportan altas y bajas abundancias, y más baja en hábitats que soportan niveles poblacionales intermedios.

Chu et al.⁽²⁷⁾ informaron sobre dos cepas distintas de hantavirus en roedores micro simpátricos. *Akodon montensis* albergaba el virus Jaborá y tres especies de orizomíinos albergaban IP37/38, encontrándose los virus y sus huéspedes a ≤ 20 m de distancia, en varios sitios separados por ≥ 30 km, a lo largo de varios años. Esto proporcionó las primeras pruebas sólidas de que los virus no siempre están aislados geográficamente y pueden coexistir en situaciones donde se superponen las distribuciones de sus huéspedes y sus preferencias de nicho.

Owen et al.⁽²⁸⁾ encontraron que los niveles de seroprevalencia en *Akodon montensis* variaban de manera consistente en tres hábitats forestales, siendo los niveles más altos de seroprevalencia en un hábitat con disturbio intermedio. Este patrón persistió a lo largo de las estaciones y entre dos años, respaldando la creciente conciencia de que la estructura de la vegetación es extremadamente importante para determinar los niveles de seroprevalencia del hantavirus, como se había informado a escalas más grandes⁽²⁶⁾ y más finas⁽²⁹⁾. Goodin et al.⁽²⁹⁾ también informaron que *A. montensis* alberga un virus similar al Juquitiba (JUQ), lo que eleva a seis el número de cepas distintas de hantavirus conocidas en Paraguay (AAI, ALP, BMJ-ÑEB, IP37/38, JUQ, LNV), además de un

virus similar al AND informado en casos de HPS, y se postula que es albergado por una especie de *Oligoryzomys*⁽³⁰⁾.

Koch⁽³¹⁾ informó que una clasificación basada en objetos de imágenes remotos (satelital) produjo los mejores resultados con siete clases. Luego utilizó las imágenes clasificadas para evaluar los efectos del paisaje en la presencia de anticuerpos hantavirales en poblaciones de *Akodon montensis*. En el paisaje general, la proximidad de parches de hábitat similares se relacionó con la seroprevalencia en *Akodon*. Eastwood et al.⁽³²⁾ informaron que el sexo y el hábitat tenían un valor predictivo independiente para la prevalencia de anticuerpos y ARN hantavirales, mientras que la edad, la presencia de cicatriz o lesión en la cola indicativa de leishmaniasis, y el peso no fueron predictivos. Las hembras roedoras tenían una menor probabilidad de infectarse en comparación con los machos.



Figura 1. La laucha *Calomys laucha* (Rodentia: Cricetidae: Sigmodontinae), propuesto como reservorio principal del virus Laguna Negra (LNV), el patógeno indicado en la mayoría de los casos de Síndrome Pulmonar de Hantavirus (SPH) en el Chaco Paraguayo (Johnson *et al.*, 1997). Sin embargo, Chu *et al.* (2003) encontraron cuatro otras especies de roedores sigmodontinos (pero no *C. laucha*) como portadoras del virus en el Chaco.

Dinámica espaciotemporal, refugios

Owen et al.⁽²⁸⁾, en un análisis de la relación entre la precipitación, el lugar, el sexo y la variación estacional y anual con los niveles de seroprevalencia en *Akodon montensis*, encontraron que los animales seropositivos exhibieron varias diferencias en el ciclo vital y el comportamiento en comparación con los roedores seronegativos, lo cual podría favorecer la capacidad del virus para transmitirse a otros posibles huéspedes. Además, interpretaron sus datos como una indicación de que una población reducida y seropositiva de machos funciona como un reservorio trans-estacional para el virus, como se había sugerido anteriormente por Calisher et al.^(33,34), y que esto puede ocurrir principalmente en hábitats especialmente adecuados que funcionan como refugios⁽³⁵⁾.

Spruill-Harrell et al.⁽³⁶⁾ analizaron datos de anticuerpos de estudios captura-marca-recaptura de roedores, y encontraron que la exclusión de depredadores terrestres en cuadrículas cerradas tenía poca influencia en la comunidad de roedores o en la dinámica poblacional de *A. montensis* y *O. nigripes*, los reservorios de los virus Jaborá y Juquitiba, respectivamente. La estacionalidad y la composición del paisaje desempeñaron un papel predominante en la prevalencia de hantavirus en los reservorios de roedores en el ecosistema del Interior del Bosque Atlántico. Camp et al.⁽³⁷⁾ evaluaron el aumento experimental de recursos

(alimentación) en cuadrículas cerradas de marcado y recaptura, y encontraron que el aumento de recursos cambió la composición de la comunidad de especies, pero no afectó la prevalencia de Hantavirus en la población de huéspedes. En contraste, la prevalencia viral en los huéspedes de reservorio se asoció con la composición del hábitat en dos niveles espaciales (cuadrícula de muestreo y estación de trampeo) respaldando hallazgos previos que indican que la composición del hábitat es un factor primordial en la prevalencia de los Hantavirus en el Neotrópico.

3. TRANSMISIÓN DENTRO DE LOS RESERVORIOS Y CONTAGIO A OTRAS ESPECIES

Chu et al.⁽¹⁴⁾ informaron que dos especies (*Nectomys squamipes* y *Oryzomys* sp.) tenían números iguales de machos y hembras seropositivos, y una especie (*Graomys griseoflavus*—ahora reconocido como *G. chacoensis*) tenía un mayor número de hembras seropositivas, aunque ninguna de estas muestras era lo suficientemente grande como para permitir pruebas estadísticas. En general, de 27 ratones seropositivos que representaban a diez especies, 21 (78%) eran machos, y de cinco individuos con ARN positivo (representando a *Akodon montensis*, *Holochilus chacarius*, *Oligoryzomys flavescens* y *O. nigripes*), todos eran

machos, lo que respalda la hipótesis de que la transmisión intraespecífica ocurre principalmente entre machos^(38,39).

Chu et al.^(14,16) mencionaron varias especies previamente no reportadas como seropositivas en localidades donde se suponía que otras especies eran los huéspedes primarios para una o más cepas de hantavirus presentes en la comunidad local de roedores. Además, cuatro especies (*Akodon montensis*, *Holochilus chacarius*, *Oligoryzomys chacoensis*, *O. nigripes*) dieron positivo para ARN. Chu et al.⁽⁴⁰⁾ informaron que los virus Jaborá y Juquitiba son hospedados por *Akodon montensis* y *Oligoryzomys nigripes*, respectivamente. Sin embargo, los análisis filogenéticos de los segmentos S y M del virus en un *Akodon montensis* mostraron evidencia de reordenamiento y cambio de huéspedes en los hantavirus de América del Sur.

MODELADO ESPACIAL Y MATEMÁTICO

Breitkreutz⁽⁴¹⁾ se enfocó en la prevalencia de hantavirus en roedores desde la perspectiva de la ecología de las especies reservorio. Utilizando datos sobre la ocupación de nichos de especies huéspedes y cobertura terrestre dentro de las distribuciones de las especies huéspedes, modeló las distribuciones predichas de los roedores huéspedes, y luego utilizó las intersecciones de estas distribuciones para crear un mapa de riesgo que

combina la densidad de población humana, las distribuciones de roedores y los patrones de cobertura terrestre. Koch et al.⁽⁴²⁾ utilizaron sistemas de información geográfica para realizar clasificaciones de cobertura terrestre basadas en objetos utilizando datos obtenidos por teledetección (satélite). Este procedimiento puede facilitar un método de modelado espacial para la predicción basada en hábitats de los huéspedes del patógeno y el riesgo de enfermedades humanas. Goodin et al.⁽⁴³⁾ evaluaron un enfoque jerárquico espacial utilizado para guiar el análisis geoespacial y la investigación de modelado matemático sobre las conexiones entre las propiedades del paisaje y las enfermedades zoonóticas, y concluyeron que el análisis a múltiples escalas proporciona una perspectiva más completa de la ecología de las enfermedades zoonóticas.

Allen et al.⁽⁴⁴⁾ formularon modelos SEIR deterministas y estocásticos en los cuales la capacidad de carga ambiental para el roedor huésped tenía dos fuentes de variación, estacional y aleatoria. Las simulaciones numéricas utilizando estos modelos parecen reflejar bien la dinámica de los brotes de hantavirus y demuestran que la capacidad de carga variable afecta directamente la abundancia del huésped e indirectamente la prevalencia de la infección, pero no de manera predeciblemente lineal.

Allen et al.⁽⁴⁵⁾ también desarrollaron modelos SEIR deterministas y estocásticos, que incorporaron diferentes tasas de transmisión dentro y entre sexos, y proporcionaron ejemplos numéricos que lograron reflejar

valores empíricos encontrados en *Oryzomys palustris* en Texas⁽⁴⁶⁾ y *Calomys laucha* y *Akodon montensis* en Paraguay^(13,14).

McCormack y Allen⁽⁴⁷⁾ desarrollaron modelos deterministas y estocásticos SIS y SIR de múltiples huéspedes, con los cuales pudieron investigar el papel potencial que podrían tener las especies de desbordamiento en el mantenimiento del hantavirus en una comunidad de roedores. Los modelos deterministas mostraron que bajo ciertas circunstancias, la persistencia de la enfermedad puede ser mejorada por la presencia de las “*spillover species*” (huéspedes secundarios). McCormack y Allen⁽⁴⁸⁾ desarrollaron modelos similares que incorporaron múltiples parches (poblaciones del huésped), explorando los efectos del tamaño variable del parche, la tasa de transmisión dentro de los parches y la migración de los huéspedes entre los parches. En conjunto, estos modelos demuestran que bajo ciertas condiciones, la persistencia del hantavirus puede facilitarse mediante "refugios" tanto dentro de huéspedes secundarios alternativos como en parches débilmente conectados (como los que se encuentran comúnmente en paisajes fragmentados).

Wesley et al.⁽⁴⁹⁾ desarrollaron modelos deterministas y estocásticos de tiempo discreto, estructurados por etapas de infección, edad y sexo del huésped. Allen et al.⁽⁵⁰⁾ desarrollaron modelos basados en hábitats para la transmisión del hantavirus desde un huésped primario hasta uno

secundario. Las simulaciones numéricas utilizando estos modelos resultaron en incidencia esporádica de la enfermedad en especies secundarios y demostraron que los cambios ambientales que resultan en una mayor superposición de hábitats y, por lo tanto, en un mayor encuentro entre especies, pueden provocar brotes del patógeno y el establecimiento del patógeno en una nueva especie de huésped. Igoe et al.⁽⁵¹⁾ encontraron que la inclusión de una clase de edad adulta "latente" (infectada pero no infecciosa) en un modelo de edad discreta ayuda a explicar la baja seroprevalencia persistente y los brotes esporádicos en la población del huésped.

INFECCIÓN POR HANTAVIRUS Y RIESGO DE SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS EN PARAGUAY

Los informes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay (MSPBS) han resumido los casos de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) reportados en Paraguay, proporcionado pautas de diagnóstico y también brindando información sobre el control de roedores y otras medidas de prevención. Consulte la Tabla 2 para ver una lista de los informes de los que tenemos conocimiento.

Ferrer et al.⁽¹⁰⁾ realizaron un estudio serológico en 193 personas indígenas en el Chaco central de Paraguay, de las cuales 78 (40%) resultaron seropositivas. No observaron diferencias entre los sexos y encontraron una mayor seroprevalencia con el aumento de la edad (67% de positividad en personas mayores de 53 años) y concluyeron que los hantavirus circulantes en esta región son relativamente poco patogénicos. Ampliando este estudio, Ferrer et al.⁽¹¹⁾ informaron que en una encuesta realizada en poblaciones indígenas, menonitas e hispanas de Paraguay en el Chaco central, la prevalencia de seropositividad siendo igual entre los sexos en las personas indígenas pero no en las no indígenas (los hombres tenían una seropositividad mayor que las mujeres). Además, las personas que vivían en entornos rurales tenían más probabilidades de ser seropositivas, y aquellos que eran seropositivos para *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) también tenían más probabilidades de ser seropositivos para hantavirus.

Padula et al.⁽³⁰⁾ informaron que dos de los nueve virus amplificados de casos humanos en Paraguay se agruparon filogenéticamente con el virus Andes (AND), mientras que los otros fueron LNV. Chu et al.⁽¹⁴⁾ realizaron una encuesta a 28 personas Aché (indígenas) de Canindeyú (este de Paraguay), de las cuales siete (25%) resultaron seropositivas para hantavirus, aunque en ese momento no se habían reportado casos de SPH en el este de Paraguay. Estas personas eran cazadores-recolectores en el

pasado en el Bosque Atlántico Interior, actualmente viven en pequeños asentamientos dentro del bosque y continúan realizando incursiones de caza en el bosque, que duran desde unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Padula et al.⁽²⁵⁾ informaron un caso de SPH en Itapúa, en el este de Paraguay, y también un aislamiento de hantavirus de *Akodon cursor* en Itapúa, que no se agrupaba estrechamente con otras cepas. Según el entendimiento actual de los límites de especies de *Akodon* y su distribución geográfica, es probable que este informe se refiera en realidad a *A. montensis*. También se desconoce si este virus es similar a alguno de los reportados por Chu et al.⁽¹⁶⁾ o Goodin et al.⁽²⁹⁾. Insaurrealde y Páez⁽⁵²⁾ realizaron una revisión exhaustiva de los casos de SPH en Paraguay hasta 2004 y Torales et al.⁽⁵³⁾ actualizó la información de casos de SPH en Paraguay hasta 2020.

La conclusión de Young et al.⁽⁵⁴⁾, de que "los determinantes ecológicos y personales de esta infección humana siguen siendo un misterio" (traducido por los autores), sigue siendo generalmente cierta. Como enfatizó Childs⁽⁵⁵⁾, "nuevos esquemas para prevenir la transferencia de patógenos humanos desde reservorios animales solo pueden surgir de una mejor comprensión del contexto ecológico e interacciones biológicas del mantenimiento de patógenos entre los reservorios" (traducido por los autores). Como se revisa en Githeko et al.⁽⁵⁶⁾, se predice que la tasa y

dirección actuales del cambio climático global resultarán en aumentos de enfermedades transmitidas por vectores.

4. DIRECCIONES FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Hasta la fecha, la mayoría de las investigaciones de campo sobre huéspedes zoonóticos se han centrado en un solo patógeno. Sin embargo, parece probable que muchos patógenos tengan efectos interactivos, ya sea en el huésped roedor o en los seres humanos (o en ambos). En un estudio en el Chaco central paraguayo, Ferrer et al.⁽¹¹⁾ informaron que, independientemente del sexo o grupo étnico, las personas seropositivas para *Trypanosoma cruzi* tenían más probabilidades de ser seropositivas para hantavirus. Se necesitan tanto estudios de campo como de laboratorio para dilucidar la dinámica de las coinfecciones patogénicas en los reservorios de hospedadores, un aspecto potencialmente importante de la ecología (ampliamente definida) de los hantavirus y un factor de riesgo para las poblaciones humanas.

En un artículo de revisión exhaustivo, Klein y Calisher⁽⁵⁷⁾ concluyeron que "parece haber una asociación de un solo hantavirus con un solo huésped roedor..." (traducido por los autores). Aunque existe evidencia que respalda esto, no todos los estudios son concluyentes al respecto. Chu et al.⁽¹⁴⁾ informaron que, entre diez especies de sigmodóntinos

seropositivos de Paraguay, cuatro (de tres géneros distintos) eran positivos para ARN. Además, Chu et al.⁽¹⁶⁾ informaron que el virus AAI del este de Paraguay muestra una alta similitud en su secuencia del segmento S con ALP (Alto Paraguay), LNV y RMV, pero su segmento M es más similar a los virus Pergamino y Maciel. La conclusión más probable a partir de esta información es que se ha producido una reordenación entre distintas cepas virales, y esto solo puede ocurrir cuando los dos virus infectan al mismo roedor individual al mismo tiempo. Claramente, se necesitan estudios coordinados de laboratorio y campo para aclarar las condiciones en las que podría ocurrir la coinfección y/o reordenación, incluso si los rápidos cambios antropogénicos en la cobertura terrestre pueden facilitar la ocurrencia de este fenómeno.

Mills⁽⁵⁸⁾ indicó que "Los resultados integrados de una variedad de estudios de reservorios se pueden combinar con datos de imágenes de satélite para proporcionar modelos que ayuden a los científicos a predecir momentos y lugares específicos de mayor riesgo para las poblaciones humanas" (traducido por los autores). Estudios como los de Goodin et al.⁽²⁶⁾ utilizando imágenes de satélite, Ghimire⁽¹⁷⁾ con datos vegetacionales terrestres y Allen et al.⁽⁴⁵⁾ utilizando modelado matemático, ilustran la veracidad de la afirmación de Mills. Más allá de estos esfuerzos, es probable que una de las áreas de investigación más

importantes en el futuro cercano sea la integración tanto del modelado espacial como del matemático. Esto claramente será un esfuerzo complejo, tanto conceptual como pragmáticamente, y requerirá un fuerte equipo multidisciplinario de investigadores.

Mills y Childs⁽⁵⁹⁾ presentaron un esquema y una descripción de los estudios de campo necesarios para comprender mejor la ecología de los huéspedes roedores y los virus asociados con la fiebre hemorrágica, incluido el hantavirus. Claramente, se necesitan muchos estudios de este tipo, ahora más urgentemente que nunca. Además, en su conclusión, Mills y Childs⁽⁵⁹⁾ agregaron "... se necesitan estudios paralelos de laboratorio de huéspedes y patógenos para obtener el máximo beneficio de estos estudios de campo" (traducido por los autores). Estamos totalmente de acuerdo con esto, con la recomendación adicional de que cierta información críticamente importante sobre la biología viral dentro del huésped, el mantenimiento viral dentro de los individuos y las poblaciones, y la transmisión intra e interespecífica, se estudiará mejor (y tal vez solo) en colonias cautivas al aire libre (semi-naturales). Dichos datos son particularmente necesarios para la parametrización de los modelos matemáticos⁽⁴⁴⁾. Se han realizado estudios exitosos de transmisión en dicho entorno⁽⁶⁰⁾, y anticipamos que los equipos de investigación que utilizan colonias similares al aire libre generarán datos críticamente importantes.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El autor y las autoras declaran que la contribución ha sido equitativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Laenen L, Vergote V, Calisher CH, Klempa B, Klingström J, Kuhn JH, et al. Hantaviridae: Current classification and future perspectives. *Viruses*, 2019; 11:788.
- 2 Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of Hantaviruses and their rodent hosts. In: Schmaljohn CS, Nichol ST, editores. Hantaviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 256. Springer, Berlin. 2001.
- 3 Plyusnin A, Sironen T. Evolution of hantaviruses: Co-speciation with reservoir hosts for more than 100 MYR. *Virus Res*. 2014; 187:22-26.
- 4 Guo W-P, Lin X-D, Wang W, Tian J-H, Cong M-L, Zhang H-L, et al. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003159.
- 5 Hughes AL, Friedman R. Evolutionary diversification of protein-coding genes of hantaviruses. *Mol Biol Evol*. 2000; 17:1558-1568.
- 6 Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* Apr. 2010:412-441.

- 7 Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis.* 1996; 173:1297-1303.
- 8 Bi Z, Formenty PBH, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Devel Count.* 2008; 2:3-23.
- 9 Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Palma RE, Vera I, de Velasquez F, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57:274-282.
- 10 Ferrer JF, Jonsson CB, Esteban E, Galligan D, Basombrio MA, Peralta-Ramos M, et al. High prevalence of hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59:438-444.
- 11 Ferrer JF, Galligan D, Esteban E, Rey V, Murua A, Gutierrez S, et al. Hantavirus infection in people inhabiting a highly endemic region of the Gran Chaco territory, Paraguay: association with *Trypanosoma cruzi* infection, epidemiological features and haematological characteristics. *Ann Trop Med Parasit.* 2003; 97:269-280.
- 12 Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, et al. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology.* 1997; 238:115-127.
- 13 Yahnke CJ, Meserve PL, Ksiazek TG, Mills JN. Patterns of infection with Laguna Negra virus in wild populations of *Calomys laucha* in the central Paraguayan Chaco. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65:768-776.

- 14 Chu Y-K, Owen RD, Gonzalez LM, Jonsson CB. The complex ecology of hantavirus in Paraguay. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 69:263-268.
- 15 Hill K, Hurtado M. *Ache Life History.* Aldine De Gruyter, New York. 1996. 581 pp.
- 16 Chu Y-K, Milligan B, Owen RD, Goodin DG, Jonsson CB. Phylogenetic and geographical relationships of hantavirus strains in eastern and western Paraguay. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75:1127-1134.
- 17 Ghimire K. Relationships of rodent habitats vegetation structure with prevalence of hantavirus infection in Paraguay. M.A. thesis, Kansas State University, Manhattan. 2006.
- 18 Palma RE, Polop JJ, Owen RD, Mills JN. Hantavirus-host ecology in the Southern Cone of South America: Argentina, Chile, Paraguay and Uruguay. *J Wildl Dis.* 2012; 48:267-281.
- 19 Clay RP, del Castillo H, de Egea J. Paraguay: contextos eco-regionales, geográficos y socioeconómicos. In: Clay RP, Cartes JL, del Castillo H, Lesterhuis A, editores. *Áreas Importantes para la Conservación de las Aves en Paraguay.* Guyra Paraguay / Bird Life International, Asunción, Paraguay. 2008; p. 31-44.
- 20 Myers P. Origins and affinities of the mammal fauna of Paraguay. In: Mares MA, Genoways HH, editores. *Mammalian Biology in South America. Special Publications Series,* Pymatuning Laboratory of Ecology, University of Pittsburgh. 1982; p. 85-93.
- 21 Carleton MD, Musser GG. Order Rodentia. In: Wilson DE, Reeder DM, editors. *Mammal Species of the World. A Taxonomic and Geographic*

Reference, 3rd ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore. 2005; p. 745-1600.

- 22 Delfraro A, Clara M, Tomé L, Achaval F, Levis S, Calderón G, et al. Yellow pygmy rice rat (*Oligoryzomys flavescens*) and hantavirus pulmonary syndrome in Uruguay. *Emer Infect Dis.* 2003; 9:846-852.
- 23 Levis S, Garcia J, Pini N, Calderón G, Ramírez J, Bravo D, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern Argentina: circulation of Laguna Negra virus associated with *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71:658-663.
- 24 Carroll DS, Mills JN, Montgomery JM, Bausch DG, Blair PJ, Burans JP, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72:42-46.
- 25 Padula P, Martinez VP, Bellomo C, Maidana S, San Juan J, Tagliaferri P, et al. Pathogenic hantaviruses, northeastern Argentina and eastern Paraguay. *Emer Infect Dis.* 2007; 13:1211-1214.
- 26 Goodin DG, Koch DE, Owen RD, Chu Y-K, Hutchinson JMS, Jonsson CB. Land cover associated with hantavirus presence in Paraguay. *Glob Ecol Biog.* 2006; 15:519-527.
- 27 Chu Y-K, Goodin DG, Owen RD, Jonsson CB. Sympatry of two hantaviral strains in the Interior Atlantic Forest of Paraguay. *Emer Infect Dis.* 2009; 15:1977-1980.
- 28 Owen RD, Goodin DB, Koch DE, Chu Y-K, Jonsson CB. Spatiotemporal variation in *Akodon montensis* (Cricetidae: Sigmodontinae) populations and

hantaviral seroprevalence in a subtropical forest ecosystem. *J Mammal.* 2010; 91:467-481.

- 29 Goodin DG, Paige R, Owen RD, Ghimire K, Koch DE, Chu Y-K, et al. Microhabitat characteristics of *Akodon montensis*, a vector for hantavirus, and hantaviral seroprevalence in an Atlantic Forest site, in eastern Paraguay. *J Vect Ecol.* 2009; 34:104-113.
- 30 Padula PJ, Colavecchia SB, Martínez VP, Gonzalez Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SDL, et al. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:3029-3035.
- 31 Koch DE. Landscape epidemiology of hantavirus in the Atlantic Forest of Paraguay. Ph.D. dissertation, Kansas State University, Manhattan. 2010.
- 32 Eastwood G, Camp JV, Chu YK, Sawyer AM, Owen RD, Cao C, Taylor MK, et al. Habitat, species richness and hantaviruses of sigmodontine rodents within the Interior Atlantic Forest, Paraguay. *PLoS One*, 2018; 13:e0201307.
- 33 Calisher CH, Mills JN, Sweeney WP, Choate JR, Sharp DE, Canestorp KM, et al. Do unusual site-specific population dynamics of rodent reservoirs provide clues to the natural history of hantaviruses? *J Wildl Dis.* 2001; 37:28-288.
- 34 Calisher CH, Root JJ, Mills JN, Beaty BJ. Assessment of ecologic and biologic factors leading to hantavirus pulmonary syndrome, Colorado, U.S.A. *Croat Med J.* 2002; 43:330-337.
- 35 Glass GE, Shields T, Cai B, Yates TL, Parmenter R. Persistently highest risk areas for hantavirus pulmonary syndrome: potential sites for refugia. *Ecol Appl.* 2007; 17:129-139.

- 36 Spruill-Harrell B, Pérez-Umphrey A, Valdivieso-Torres L, Cao X, Owen RD, Jonsson CB. Impact of predator exclusion and habitat on seroprevalence of New World Orthohantavirus harbored by two sympatric rodents within the Interior Atlantic Forest. *Viruses*. 2021; 13:1963.
- 37 Camp JV, Spruill-Harrell B, Owen RD, Solà-Riera C, Williams EP, Eastwood G, et al. Mixed effects of habitat degradation and resources on hantaviruses in sympatric wild rodent reservoirs within a neotropical forest. *Viruses*. 2021; 13:85.
- 38 Mills JN, Yates T, Ksiazek TG, Peters CJ, Childs JE. Long term studies of hantavirus reservoir populations in the southwestern United States: Rationale, Potential and Methods. *Emerg Infect Dis*. 1999; 5:95-101.
- 39 Douglass RJ, Wilson T, Semmens WJ, Zanto SN, Bond CW, Van Horn RC, et al. Longitudinal studies of Sin Nombre virus in deer mouse-dominated ecosystems of Montana. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65:33-41.
- 40 Chu Y-K, Owen RD, Jonsson CB. Phylogenetic exploration of hantaviruses in Paraguay reveals reassortment and host switching in South America. *Virology*. 2011; 43:399.
- 41 Breikreutz W. Mapping hantavirus risk: a reservoir species perspective. M.S. thesis, Kansas State University, Manhattan. 2006.
- 42 Koch DE, Mohler RL, Goodin DG. Stratifying land use/land cover for spatial analysis of disease ecology and risk: an example using object-based classification techniques. *Geospat Health*. 2007; 2:15-28.
- 43 Goodin DG, Jonsson CB, Allen LJS, Owen RD. Integrating landscape hierarchies in the discovery and modeling ecological drivers of zoonotically

transmitted disease from wildlife. In: *The Connections Between Ecology and Infectious Disease*. Adv Envir Microbiol. 2018; 5:299-317.

- 44 Allen LJS, McCormack RK, and Jonsson CB. Mathematical models for hantavirus infection in rodents. *Bull Math Biol*. 2006a; 68:511-524.
- 45 Allen LJS, Allen EJ, Jonsson CB. The impact of environmental variation on hantavirus infection in rodents. In: Castillo-Chavez G, Clemence DP, Gumel AP, editors. *AMS Contemporary Mathematics Series, Proceedings of the Joint Summer Research Conference on Modeling the Dynamics of Human Diseases: Emerging Paradigms and Challenges* AMS, Providence, RI. 2006b; p. 1-15.
- 46 McIntyre NE, Chu Y-K, Owen RD, Abuzeineh A, de la Sancha N, Dick CW, et al. A longitudinal study of Bayou virus, hosts, and habitat. *Am J Trop Med Hyg*. 2005. 73:1043-1049.
- 47 McCormack RK, Allen LJS. Stochastic SIS and SIR multi-host epidemic models. In: Agarwal RP, Perera K, editores. *Proceedings of the Conference on Differential & Difference Equations and Applications*. Hindawi Publ. Co. 2006. p. 775-786.
- 48 McCormack RK, Allen LJS. Multi-patch deterministic and stochastic models for wildlife diseases. *J Biol Dynam..* 2007; 1:1-22.
- 49 Wesley CL, Allen LJS, Jonsson CB, Chu Y-K, Owen RD. A discrete-time rodent-hantavirus model structured by infection and developmental stages. *Adv Pure Math*. 2009; 53:387-398.
- 50 Allen LJS, Wesley CL, Owen RD, Goodin DG, Koch D, Jonsson CB, et al. A habitat-based model for the spread of hantavirus between reservoir and spillover species. *J Theor Biol*. 2009; 260:510-522.

- 51 Igoe M, Moran EJ, Sheets TR, DeSalu J, Jonsson CB, Lenhart S, et al. A discrete age structured model of hantavirus in a rodent reservoir in Paraguay. *Lett Biomath.* 2020; 7:127-142.
- 52 Insaurralde A, Páez M. Situación epidemiológica del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), Paraguay 2000-2004. *Mem Inst Invest Cien Salud.* 2008; 6.:28-33.
- 53 Torales M, Martínez B, Román J, Rojas K, de Egea V, Torres J, et al. Actualización de áreas de riesgo y perfil epidemiológico de hantavirus en Paraguay (2013-2020). *Mem Inst Invest Cien Salud.* 2022; 20:108-116.
- 54 Young JC, Mills JN, Enria DA, Dolan NE, Khan AS, Ksiazek TH. New World hantaviruses. *Brit Med Bull.* 1998; 54:659-673.
- 55 Childs JE. Pre-spillover prevention of emerging zoonotic diseases: what are the targets and what are the tools? *CTMI.* 2007; 315:389-443.
- 56 Githeko AK, Lindsay SW, Confalonieri UE, Patz JA. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. *Bull World Health Organ.* 2000; 78:1136-1147.
- 57 Klein SL, Calisher CH. Emergence and persistence of hantaviruses. In: Childs JE, Mackenzie JS, Richt JA, editors. *Wildlife and Emerging Zoonotic Diseases: The Biology, Circumstances and Consequences of Cross-Species Transmission. Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 315. 2007.
- 58 Mills JN. The role of rodents in emerging human disease: examples from the Hantaviruses and arenaviruses. In: Singleton GR, Hinds LA, Leirs H, Zhang

Z, editores. Ecologically-based Management of Rodent Pests. Australian Centre for International Agricultural Research, Canberra. 1999. p. 134-160.

- 59 Mills JN, Childs JE. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4:529-537.
- 60 Padula P, Figueroa R, Navarrete M, Pizarro E, Cadiz R, Bellomo C, et al. Transmission study of Andes hantavirus infection in wild sigmodontine rodents. *J Virol.* 2004; 78:11972-11979.

Tabla 1.— Listado cronológico de publicaciones que reportan investigaciones sobre hantavirus realizadas en Paraguay o basadas en datos recolectados en Paraguay.

Año	Publicación	Conclusiones Importantes
1997	Williams, R.J., R.T. Bryan, J.N. Mills, R.E. Palma, I. Vera, F. de Velasquez, E. Baez, W.E. Schmidt, R.E. Figueroa, C.J. Peters, S.R. Zaki, A.S. Khan and T.G. Ksizaek. 1997. An outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome in western Paraguay. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 57:274-282.	Informa sobre el mayor brote de HPS (1995) en las Américas desde su descubrimiento en los EE. UU. (1993). Se recolectaron <i>Calomys laucha</i> y <i>Akodon toba</i> seropositivos en el área. Se sugirió que las lluvias inusualmente altas (mayo de 1995) fueron un factor causal del brote.
	Johnson, A.M., M.D. Bowen, T.G. Ksiazek, R.J. Williams, R.T. Bryan, J.N. Mills, C.J. Peters and S.T. Nicho. 1997. Laguna Negra Virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. Virology, 238:115-127.	El virus Laguna Negra (LNV) fue el primer hantavirus sudamericano en ser aislado y secuenciado. Se describió como distinto de otros hanta virus conocidos. Se informó que <i>Calomys laucha</i> es el reservorio en el Chaco paraguayo y posiblemente en otras regiones chaqueñas de Bolivia y otros países adyacentes.

1998	Ferrer, J.F., C.B. Jonsson, E. Esteban, D. Galligan, M.A. Basombrio, M. Peralta-Ramos, M. Bharadwaj, N. Torrez-Martinez, J. Callahan, A. Segovia and B. Hjelle. 1998. High prevalence of Hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 59:438-444.	En las poblaciones indígenas del Chaco argentino y paraguay, la seroprevalencia de hantavirus aumentó con la edad. No se observaron diferencias sexuales en la muestra paraguaya, pero en la población argentina la seroprevalencia fue mayor en los machos que en las hembras. Se observó un agrupamiento de la infección dentro de las familias.
2000	Padula, P.J., S.B. Colavecchia, V.P. Martínez, M.O. Gonzalez Della Valle, A. Edelstein, S.D.L. Miguel, J. Russi, J. Mora Riquelme, N. Colucci, M. Almiron and R.D. Rabinovich. 2000. Genetic diversity, distribution, and serological features of Hantavirus infection in five countries in South America. Journal of Clinical Microbiology, 38:3029-3035.	Las secuencias de ARN viral parciales de 7 casos humanos en Paraguay mostraron que 5 eran LN y 2 eran similares al virus Andes (AND), lo que sugiere que una especie de <i>Oligoryzomys</i> podría ser otro reservorio de hantavirus en Paraguay, además de <i>Calomys laucha</i>, el huésped de LN.

2001	Yahnke, C.J., P.L. Meserve, T.G. Ksizaek and J.N. Mills. 2001. Patterns of infection with Laguna Negra Virus in wild populations of <i>Calomys laucha</i> in the central Paraguayan Chaco. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 65:768-776.	De los roedores del Chaco central muestreados, solo <i>Calomys laucha</i> fue seropositivo. La seroprevalencia fue mayor en la estación seca que en la húmeda, y la más alta en las tierras de cultivo, seguida de los matorrales espinosos y los pastizales, con una seroprevalencia correlacionada con la proporción de <i>C. laucha</i> en la comunidad de pequeños mamíferos.
2003	Chu, Y.K., L. Gonzalez, R.D. Owen and C.B. Jonsson. 2003. The complex ecology of hantavirus in Paraguay. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 69:263-268.	Se realizaron estudios de mamíferos pequeños (zarigüeyas, armadillos, murciélagos, conejos y roedores) en localidades de todo Paraguay. Se encontraron individuos seropositivos en 10 especies de roedores sigmodontinos, de los cuales 4 (<i>Akodon montensis</i>, <i>Holochilus chacarius</i>, <i>Oligoryzomys chacoensis</i>, <i>O. nigripes</i>) también dieron positivo en la prueba de ARN. Los animales positivos para

		ARN se encontraron en los departamentos de Alto Paraguay, Itapúa y Ñeembucú. El 17% de los indígenas Aché encuestados en Canindeyú fueron seropositivos. Es probable que en Paraguay haya más de una especie de hantavirus presente.
	Ferrer, J.F., D. Galligan, E. Esteban, V. Rey, A. Murua, S. Gutterrez, M. Thakuri, L. Feldman, B. Poiesz and C.B. Jonsson. 2003. Hantavirus infection in people inhabiting a highly endemic region of the Gran Chaco territory, Paraguay: association with <i>Trypanosoma cruzi</i> infection, epidemiological features and haematological characteristics. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 97:269-280.	Un individuo seropositivo para <i>Trypanosoma cruzi</i> tenía 1,73 veces más probabilidades de ser seropositivo para hantavirus que un individuo seronegativo para <i>T. cruzi</i> . Vivir en un entorno rural aumenta el riesgo de ser seropositivo para hantavirus 2,17 veces. Tanto en subpoblaciones indígenas como no indígenas, la seroprevalencia de hantavirus aumentó con la edad en ambos sexos, y en la subpoblación no indígena, este aumento fue significativamente mayor en machos que en hembras.

2006	Goodin, D.G., D.E. Koch, R.D. Owen, Y.K. Chu, S. Hutchinson and C.B. Jonsson. 2006. Land cover associated with Hantavirus presence in Paraguay. <i>Global Ecology and Biogeography</i>, 15:519-527.	Se realizaron pruebas de anticuerpos de hantavirus en roedores sigmodontinos de 15 localidades en Paraguay, encontrándose hantavirus en las 10 especies en 7 localidades. La comparación con el mapa de hábitats mostró que la prevalencia viral se asociaba positivamente con la cobertura de uso agrícola intensiva y mosaico.
	Breitkreutz, W. 2006. Mapping hantavirus risk: a reservoir species perspective. M.S. thesis, Kansas State University, Manhattan.	Utilizando datos sobre la ocupación del nicho de especies hospedadoras y la cobertura del suelo dentro de las distribuciones de las especies hospedadoras, se modelaron las distribuciones predichas de los roedores hospedadores, y luego se utilizaron las intersecciones de estas distribuciones para crear un mapa de riesgo que combina la densidad de población humana, las distribuciones de roedores y los patrones de cobertura del suelo.

	Ghimire K. 2006. Relationships of rodent habitats vegetation structure with prevalence of hantavirus infection in Paraguay. M.A. thesis, Kansas State University, Manhattan.	<i>Akodon montensis</i> tiende a ser más abundante en comunidades de menor diversidad estructural del hábitat, que también son hábitats de niveles intermedios de perturbación antropogénica. También se concluyó que la abundancia de hospedadores y la seroprevalencia están relacionadas de manera compleja, con una seroprevalencia más alta en los hábitats que sustentan altas y bajas abundancias, y más baja en los hábitats que sustentan niveles intermedios de población.
	McCormack R.K., and L.J.S. Allen. 2006. Stochastic SIS and SIR multi-host epidemic models. Pp. 775-786 in Proceedings of the Conference on Differential & Difference Equations and Applications (RP Agarwal, K Perera, eds.). Hindawi Publ. Co.	Los modelos que incorporan tanto múltiples hospedadores como múltiples parches demuestran que bajo ciertas condiciones, la persistencia del hantavirus puede ser facilitada por "refugios" tanto dentro de especies alternativas ("de derrame") como en parches poco conectados (como los que se encuentran más comúnmente en

		paisajes fragmentados).
	Allen, J.S, R.K. McCormack and C.B. Jonsson. 2006a. Mathematical models for Hantavirus infection in rodents. Bulletin of Mathematical Biology, 68:511-524.	Se formularon y estudiaron dos nuevos modelos matemáticos para la infección por hantavirus en roedores. Los nuevos modelos incluyen la dinámica de los roedores machos y hembras susceptibles, expuestos, infecciosos y recuperados. Estos nuevos modelos capturan algunas de las dinámicas realistas de la interacción del hantavirus entre roedores macho y hembra: seroprevalencia más alta en machos y variabilidad en los niveles de seroprevalencia.

	Chu, Y.K. B. Milligan, R.D. Owen, D.G. Goodin and C.B. Jonsson. 2006. Phylogenetic and geographical relationships of hantavirus strains in eastern and western Paraguay. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 75:1127-1134.	La secuenciación de los segmentos S y M de los hantavirus recuperados de 4 especies de sigmodontinos reveló virus chaqueños relacionados con los virus LN y Río Mamore (RM), aquellos del este de Paraguay relacionados con los virus Oran y Bermejo. El virus Ape Aime (AAI) de Paraguay sur parece ser un reordenamiento, con el segmento S relacionado con LN / RM, y el segmento M relacionado con los virus Pergamino y Maciel. AAI se asoció con áreas que experimentan cambios rápidos en la cobertura del terreno en el Bosque Atlántico Interior.
	Allen, L.J.S., E.J. Allen, and C.B. Jonsson. 2006b. The impact of environmental variation on Hantavirus infreccion in rodents. Pp. 1-15 in AMS Contemporary Mathematics Series, 410, Proceedings of the Joint Summer	Se desarrollaron modelos SEIR tanto determinísticos como estocásticos que incorporaron diferentes tasas de transmisión dentro y entre sexos, y proporcionaron ejemplos numéricos que reflejaron con éxito

	Research Conference on Modeling the Dynamics of Human Diseases: Emerging Paradigms and Challenges (A.B. Gunel, C. Castillo-Chavez, R.E. Mickens, and D.P. Clemence, eds.).	los valores empíricos encontrados en <i>Calomys laucha</i> (Yahnke et al., 2001) y <i>Akodon montensis</i> en Paraguay (Chu et al., 2003).
2007	Koch, D.E., R.L. Mohler and D.G. Goodin. 2007. Stratifying land use/land cover for spatial analysis of disease ecology and risk: an example using object-based classification techniques. <i>Geospatial Health</i> , 2:15-28.	La clasificación de mapas basada en objetos fue más alta para cada clase en comparación con la clasificación por píxel. La información de imagen proveniente de dominios más allá del dominio espectral también es importante. Ambas metodologías son útiles para aplicaciones de teledetección en estudios epidemiológicos.
	McCormack RK, and Allen LJS. 2007. Multi-patch deterministic and stochastic models for wildlife diseases. <i>Journal of Biological Dynamics</i> , 1:1-22.	Los modelos deterministas y estocásticos incorporaron múltiples parches (poblaciones del hospedador), explorando los efectos del tamaño variable de los parches, la tasa de transmisión dentro de los parches y la migración del hospedador entre los parches.

	Padula, P., V.P. Martínez, C. Bellomo, S. Maidana, J. San Juan, P. Tagliaferri, S. Bargardi, C. Vazquez, N. Colucci, J. Estévez and M. Almiron. 2007. Pathogenic Hantaviruses, northeastern Argentina and eastern Paraguay. <i>Emerging Infectious Diseases</i>, 13:1211-1214.	Primer informe de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en el este de Paraguay (Itapúa) y una cepa distinta de Hantavirus encontrada en un <i>Akodon</i> en Alto Paraná (reportado como <i>A. cursor</i>, pero probablemente <i>A. montensis</i>, ver Pardiñas et al. (2005)).
2008	Insaurralde, A. and M. Páez. 2008. Situación epidemiológica del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), Paraguay 2000-2004. <i>Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de Salud</i>, 6:28-33.	Se evaluaron los registros de casos de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) (recibidos por el Ministerio de Salud Pública) para los años 2000-2004. Durante los 5 años se reportaron 62 casos, todos provenientes del oeste de Paraguay. El 81% fueron hombres, el 49% pertenecían a la comunidad menonita y el 77% eran trabajadores agrícolas rurales. El número de casos por mes generalmente oscilaba entre 0 y 2, con picos de hasta 9 casos observados en la primavera de 2000 y el otoño de 2001. La tasa

		de letalidad en promedio fue del 11,3%.
2009	Allen, L.J., C.L. Wesley, R.D. Owen, D.G. Goodin, D. Koch, C.B. Jonsson, Y-K. Chu, S. Hutchinson and R.L. Paige. 2009. A habitat-based model for the spread of Hantavirus between reservoir and spillover species. Journal of Theoretical Biology, 260:510-522.	Se desarrolló un modelo matemático basado en el hábitat utilizando datos empíricos de Canindeyú, que incorpora la superposición de hábitat entre la especie de reservorio primario y las especies de roedores de desbordamiento, lo que aumenta la frecuencia de contacto y la transmisión de propagación entre las especies, lo que resulta en una mayor probabilidad de brotes y persistencia de enfermedades.
	Wesley, C.L., and L.J.S. Allen. 2009. The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. Journal of Biological Dynamics, 3:116-129.	Se desarrollaron modelos deterministas y estocásticos de tiempo discreto, estructurados por etapas de infección, y por la edad y sexo del huésped.

	Goodin, D.G. R. Paige, R.D. Owen, K. Ghimire, D.E. Koch, Y-K. Chu and C.B. Jonsson. 2009. Microhabitat characteristics of <i>Akodon montensis</i>, a reservoir for hantavirus, and hantaviral seroprevalence in an Atlantic Forest site in eastern Paraguay. <i>Journal of Vector Ecology</i>, 34:104-113.	<i>Akodon montensis</i>, el reservorio del virus Jaborá, prefiere áreas con poca cobertura de copa forestal y una vegetación más densa en o cerca del suelo. Los <i>A. montensis</i> seropositivos están asociados con una mayor cobertura de dosel, lo que indica que el microhábitat puede ser un factor en la transmisión y mantenimiento del hantavirus en <i>A. montensis</i>.
	Chu, Y-K., D. Goodin, R.D. Owen, D. Koch and C.B. Jonsson. 2009. Sympatry of two hantaviral strains in the Interior Atlantic Forest of Paraguay. <i>Emerging Infectious Diseases</i>, 15:1977-1980.	Se detectó ARN de hantavirus en Canindeyú en <i>Akodon montensis</i>, <i>Oligoryzomys mattogrossae</i> (reportado como <i>O. fornesi</i>), <i>O. nigripes</i> y <i>O. sp.</i> Se encontraron el virus Jaborá y un virus similar a Juquita a menos de 20 m uno del otro, en <i>Akodon</i> y <i>Oligoryzomys</i>, respectivamente. La secuenciación del ARN es importante para identificar diferentes cepas de hantavirus, ya que las pruebas de anticuerpos no pueden identificar el virus.

2010	Owen, R.D., D.G. Goodin, D.E. Koch, Y-K. Chu and C.B. Jonsson. 2010. Spatiotemporal variation in <i>Akodon montensis</i> (Cricetidae: Sigmodontinae) populations and hantaviral seroprevalence in a subtropical forest ecosystem. Journal of Mammalogy, 91:467-481.	La seroprevalencia en <i>Akodon montensis</i> no estuvo asociada con la densidad de población, la estación del año ni las variables de precipitación. Los animales seropositivos tienen una mayor longevidad, una mayor distancia máxima recorrida y un mayor desplazamiento del rango de hogar entre las sesiones de muestreo, en comparación con los animales seronegativos.
	Koch, D.E. 2010. Landscape epidemiology of Hantavirus in the Atlantic Forest of Paraguay. Ph.D. dissertation, Kansas State University.	Una clasificación basada en objetos produjo los mejores resultados con siete clases. Las imágenes clasificadas luego se utilizaron para evaluar los efectos del paisaje en la presencia de anticuerpos hantavirales en poblaciones de <i>Akodon montensis</i>. En el paisaje general, la proximidad de parches de hábitat similares estuvo relacionada con la seroprevalencia en <i>Akodon</i>. Las comunidades de pequeños mamíferos diversos están

		asociadas con una baja seroprevalencia de hantavirus. Las métricas de baja diversidad y la alta seroprevalencia de hantavirus se asociaron con altos valores promedio de índice de vegetación de diferencia normalizada (NDVI).
2011	Chu, Y-K., R.D. Owen and C.B. Jonsson. 2011. Phylogenetic exploration of hantaviruses in Paraguay reveals reassortment and host switching in South America. Virology Journal, 8:399.	Los virus Jaborá y Jucitaba son hospedados por <i>Akodon montensis</i> y <i>Oligoryzomys nigripes</i> , respectivamente. Los análisis filogenéticos de los segmentos S y M revelan reordenamiento y cambio de huésped en los hantavirus sudamericanos.
2012	Palma, R.E., J.J. Polop, R.D. Owen, and J.N. Mills. 2012. Hantavirus-host ecology in the Southern Cone of South America: Argentina, Chile, Paraguay and Uruguay. Journal of Wildlife Diseases, 48:267-281.	Se resumió la literatura disponible sobre estudios ecológicos en el Cono Sur, incluido Paraguay, y se indicó que los estudios en curso están mejorando nuestra comprensión de la ecología de hantavirus/huesped y proporcionando herramientas que pueden predecir el riesgo humano.

2018	Eastwood, G., J.V. Camp, Y-K. Chu, A.M. Sawyer, R.D. Owen, X. Cao, M.K. Taylor, L. Valdivieso-Torres, R.D. Sage, A. Yu, D.G. Goodin, V.J. Martínez Bruyn, R.C. McAllister, L. Rodríguez, E.P. Williams and C.B. Jonsson. 2018. Habitat, species richness and hantaviruses of sigmodontine rodents within the Interior Atlantic Forest, Paraguay. PLoS ONE, 13: e0201307.	El sexo y el hábitat tuvieron un valor predictivo independiente para la prevalencia de anticuerpos y ARN hantavirales. La edad, la presencia de cicatriz/lesión en la cola (leishmaniasis) y el peso no fueron predictivos. Los roedores hembras tenían menos riesgo de infectarse que los machos. Las preferencias de hábitat de dos reservorios de roedores simpátricos son factores importantes en el modelado de la diversidad de especies y la persistencia y mantenimiento del Hantavirus en las poblaciones huésped.
	Goodin, D.G., C.B. Jonsson, L.J.S. Allen and R.D. Owen. 2018. Integrating landscape hierarchies in the discovery and modeling of ecological drivers of zoonotically transmitted disease from wildlife. Pp. 299-317 in The Connections Between Ecology and Infectious Disease, Advances in	Se puede utilizar un enfoque espacialmente jerárquico para guiar la investigación de análisis geoespacial y modelado matemático sobre los vínculos entre las propiedades del paisaje y las enfermedades zoonóticas. El análisis a múltiples escalas proporciona una perspectiva más

	Environmental Microbiology, 5 (C.J. Hurst, ed.). Springer International Publishing.	completa de la ecología de las enfermedades zoonóticas.
2020	Igoe, M., E.J. Moran, T. Sheets, J. DeSalu, C.B. Jonsson, S. Lenhart, R.D. Owen and M.A. Rúa. 2020. A discrete age structured model of Hantavirus in a rodent reservoir in Paraguay. Letters in Biomathematics, 7:127-142.	La inclusión de una clase de edad adulta "latente" (infectada pero no contagiosa) en el modelo ayuda a explicar la persistente baja seroprevalencia y los brotes esporádicos en la población huésped.
2021	Camp, J.V., B. Spruill-Harrell, R.D. Owen, C. Solà-Riera, E.P. Williams, G. Eastwood, A.M. Sawyer and C.B. Jonsson. 2021. Mixed effects of habitat degradation and resources on hantaviruses in sympatric wild rodent reservoirs within a Neotropical forest. Viruses, 13:85.	El aumento de recursos cambió la composición de la comunidad de especies, pero no afectó la prevalencia del hantavirus en la población huésped. No hubo evidencia de un efecto de dilución. La prevalencia del virus en los respectivos reservorios de hospedadores se asoció con la composición del hábitat en dos niveles espaciales, respaldando hallazgos anteriores de que la composición del hábitat es un factor primario en la prevalencia de hantavirus en el Neotrópico.

	Spruill-Harrell, B., A. Pérez-Umphrey, L. Valdivieso-Torres, X. Cao, R.D. Owen and C.B. Jonsson. 2021. Impact of predator exclusion and habitat on seroprevalence of New World <i>Orthohantavirus</i> harbored by two sympatric rodents within the Interior Atlantic Forest. <i>Viruses</i>, 13: https://doi.org/10.3390/v13101963.	La exclusión de depredadores terrestres tuvo poco influencia en la comunidad de roedores o en la dinámica poblacional de <i>A. montensis</i> y <i>O. nigripes</i>, los reservorios de los virus Jaborá y Juititaba, respectivamente. Las fluctuaciones en la diversidad de especies y las abundancias de especies se vieron influenciadas por la sesión de muestreo y la degradación de bosques. La estacionalidad y la composición del paisaje desempeñan un papel dominante en la prevalencia de hantavirus en los reservorios de roedores en el ecosistema de la Selva Atlántica Interior."
2022	Torales, M., B. Martínez, J. Román, K. Rojas, V. de Egea, J. Torres, C. Vázquez and G. Sequera. 2022. Actualización de áreas de riesgo y perfil epidemiológico de hantavirus en Paraguay (2013-2020). <i>Memorias</i>	Con el objetivo de describir el perfil epidemiológico de la enfermedad en nuestro país, y actualizar las áreas de transmisión, se realizó una revisión retrospectiva de los casos registrados desde el 2013 al 2020.

	del Instituto de Investigaciones en Ciencias de Salud, 20:108-116.	Fueron confirmados 90 casos de SPH, siendo la Región Occidental la de mayor proporción de casos, con 92% en dicho periodo. El perfil de la enfermedad en el país se presenta como una afección principalmente de hombres en la edad adulta – joven, ligados a actividades de campo.
--	--	---

Tabla 2.— Listado cronológico de informes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay (MSPBS) y otras agencias, que proporcionan información sobre casos del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en Paraguay. La fuente está numerada para cada informe y el enlace se encuentra debajo de la tabla.

Año	Fuente	Título	Observaciones
1999	PAHO (1)	Hantavirus in the Americas. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control. Technical Paper No. 47.	Se han reportado treinta y cinco casos de HPS en el oeste de Paraguay. Hubo un brote de HPS en una comunidad agrícola en la región occidental del Chaco, que afectó al menos a 17 personas en la primavera y el verano de 1995-1996. El agente etiológico fue denominado virus Laguna Negra y posteriormente fue aislado en cultivo celular; se descubrió que el ratón véspero, <i>Calomys laucha</i> , era el principal reservorio de roedores.

2004	PAHO (2)	Number of Cases and Deaths from Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) (Region of the Americas, 1993 - 2004).	Entre 1994 y 2004, hubo 99 casos y 13 muertes, con picos de casos en 1994-1995 y 2000-2001.
2004	PAHO (3)	Epidemiological Alert, Unusual Increase in the Number of Persons Infected with Hantavirus in the Department of Boquerón, Paraguayan Chaco Region (27 May 2004)	La tasa de letalidad general para el HPS es del 20% (19/93), una de las más bajas de la región. Hasta la fecha, se han detectado 4 brotes: el primero en 1995 (con 15 casos de HPS); el segundo en 2000 (con 15 casos de HPS); el tercero en 2001 (con 27 casos de HPS); y el actual.

2008	PAHO / USAID (4)	Health Systems Profile Paraguay. Monitoring and Analizing Health Systems. Change / Reform.	Entre 1987 y 2005, se detectaron 128 casos del síndrome pulmonar por hantavirus, con una tasa de letalidad del 26.0%. Los hombres fueron los más afectados (73.0%), y la edad promedio fue de 32 años. La Región Sanitaria de Boquerón fue la más afectada por el virus.
2013	PAHO / WHO (5)	Epidemiological Alert: Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS)	En Paraguay, el HPS fue detectado por primera vez en 1995 en la región del Chaco. En 2011 se reportaron 56 casos, en 2012 hubo 18 casos y hasta la semana epidemiológica 40 de 2013 se han reportado dos casos. Se incluye una discusión sobre la vigilancia e investigación de brotes, los criterios para el diagnóstico de laboratorio, el manejo de casos, y la prevención y control.

2016	Chamorro et al. (2016). 9th TEPHINET Americas (2016, Paraguay) (6)	En julio del 2016 notifican a la Dirección de Vigilancia dos pacientes de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) provenientes de departamentos no endémicos (San Pedro e Itapúa).	En julio del 2016 notifican a la Dirección de Vigilancia dos pacientes de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) provenientes de departamentos no endémicos (San Pedro e Itapúa).
2017(?)	PAHO (7)	Hantavirus	Al menos 13 países de América tienen áreas endémicas. Cada año, se informan aproximadamente 300 casos en América. Las infecciones por hantavirus pueden ser fatales. Las tasas de mortalidad pueden llegar hasta el 60%. El diagnóstico temprano puede reducir las tasas de mortalidad a la mitad. Se puede prevenir reduciendo el contacto con roedores y sus excrementos, así como mediante prácticas

			higiénicas para evitar la infestación de roedores en el hogar, el lugar de trabajo y las áreas de recreación.
2019	MSPBS - Paraguay (8)	Hantavirus: en Paraguay se reporta un promedio de 20 casos al año, en los últimos ocho años	En Paraguay, el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) es una zoonosis endémica de la Región Occidental o Chaco, principalmente en los departamentos de Boquerón y Pdte. Hayes, en donde se registran anualmente en promedio unos 20 casos. El agente etiológico asociado a la mayoría de los casos es el virus Laguna Negra, que tiene como reservorio al roedor <i>Calomys laucha</i> o laucha de campo.
	MSPBS - Paraguay (9)	Hantavirus se transmite por el roedor silvestre que vive en el Chaco	Un caso sospechoso de hantavirus fue detectado, según datos preliminares, en una zona inusual de la enfermedad ya que los casos confirmados por lo general corresponden al Chaco y este se dio en Capiata, Departamento

			Central.
	PAHO / WHO (10)	Hantavirus	Paraguay ha tenido 319 casos de HPS hasta finales de 2016.

- 1 <https://iris.paho.org/handle/10665.2/40176>
- 2 (URL not found)
- 3 <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50872>
- 4 https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjWu8aszKT-AhV-qZUCHcHPC3YQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fhq%2Fdmdocuments%2F2010%2FHealth_System_Profile-Paraguay_2008.pdf&usg=AOvVaw2HnRdUZjnTmHZTGzeNNdbJ
- 5 <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/17-October-2013-Hantavirus-Epi-Alert.pdf?ua=1>
- 6 <https://www.tephinet.org/learning/fead/casos-de-s%C3%ADndrome-pulmonar-por-hantavirus-en-zonas-no-end%C3%A9micas-paraguay-2016#>
- 7 (URL not found)
- 8 <https://www.mspbs.gov.py/portal/17167/hantavirus-en-paraguay-se-reporta-un-promedio-de-20-casos-al-antildeo-en-los-ultimos-ocho-antildeos.html>
- 9 <https://www.mspbs.gov.py/portal/17533/hantavirus-se-transmite-por-el-roedor-silvestre-que-vive-en-el-chaco.html>

- 10 https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14911:hantavirus&Itemid=0&lang=en#gsc.tab=0