

INFECCIÓN POR HANTAVIRUS: VISIÓN GLOBAL Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

HANTAVIRUS INFECTION: GLOBAL OVERVIEW AND CURRENT SITUATION IN SPAIN

Emilio Bouza¹; Ana Sánchez Fructuoso²; Ana Villegas³; Jorge Alvar⁴

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Microbiología.

2. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Nefrología.

3. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Hematología.

4. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Preventiva y Social.

Palabras clave:

Hantavirus;
Ortohantavirus;
Fiebre hemorrágica con
síndrome renal;
Síndrome
cardiopulmonar por
hantavirus;
Virus Andes;
Zoonosis;
Epidemiología;
España.

Keywords:

Hantavirus;
Orthohantavirus;
Hemorrhagic fever with
renal syndrome;
Hantavirus
cardiopulmonary
syndrome;
Andes virus;
Zoonoses;
Epidemiology;
Spain.

Resumen

Los hantavirus son virus de ARN zoonóticos transmitidos por roedores, con distribución mundial y capaces de provocar enfermedades graves en el ser humano. Se han identificado más de 40 especies de hantavirus, de las cuales se sabe que más de 20 son patógenas para el ser humano. Los hantavirus del Viejo Mundo se asocian clásicamente con la fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS), mientras que los hantavirus del Nuevo Mundo causan predominantemente el síndrome cardiopulmonar por hantavirus (HCPS), una afección caracterizada por una rápida progresión hacia la insuficiencia respiratoria, el shock y una mortalidad considerable. La infección en humanos se contrae habitualmente mediante la inhalación de aerosoles contaminados con excrementos de animales reservorio infectados, principalmente roedores, aunque se ha demostrado la transmisión de persona a persona en el caso del virus Andes.

Esta revisión resume los conocimientos actuales sobre la biología, los reservorios, la transmisión, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico de laboratorio, el tratamiento, el pronóstico y la prevención de los hantavirus, con especial énfasis en la situación en España. A nivel mundial, las infecciones por hantavirus siguen estando infradiagnosticadas, ya que muchos casos son asintomáticos o presentan manifestaciones clínicas inespecíficas. El diagnóstico se basa principalmente en métodos serológicos y moleculares. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento antiviral universalmente eficaz, y el manejo sigue siendo en gran medida de apoyo, desempeñando la cuidados intensivos y la oxigenación por membrana extracorpórea un papel crucial en los casos graves.

Las pruebas acumuladas durante las últimas tres décadas confirman la circulación de hantavirus en España, tanto en reservorios animales como en humanos. Aunque la enfermedad clínicamente reconocida sigue siendo poco frecuente, los estudios serológicos y ecológicos demuestran que estas infecciones están presentes en el país. La vigilancia continua, la mejora de la sensibilización diagnóstica y el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas eficaces siguen siendo prioridades importantes de salud pública.

Abstract

Hantaviruses are rodent-borne zoonotic RNA viruses with a worldwide distribution and the capacity to cause severe human disease. More than 40 hantavirus species have been identified, of which over 20 are known to be pathogenic to humans. Old World hantaviruses are classically associated with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), whereas New World hantaviruses predominantly cause Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS), a condition characterized by rapid progression to respiratory failure, shock, and substantial mortality. Human infection is usually acquired through inhalation of aerosols contaminated with excreta from infected reservoir animals, primarily rodents, although person-to-person transmission has been demonstrated for Andes virus.

This review summarizes current knowledge on hantavirus biology, reservoirs, transmission, epidemiology, clinical manifestations, laboratory diagnosis, treatment, prognosis, and prevention, with particular emphasis on the situation in Spain. Worldwide, hantavirus infections remain underdiagnosed because many cases are asymptomatic or present with nonspecific clinical manifestations. Diagnosis relies mainly on serological and molecular methods. No universally effective antiviral therapy is currently available, and management remains largely supportive, with intensive care and extracorporeal membrane oxygenation playing a crucial role in severe cases.

Evidence accumulated over the last three decades confirms the circulation of hantaviruses in Spain, both in animal reservoirs and in humans. Although clinically recognized disease remains uncommon, serological and ecological studies demonstrate that these infections are present in the country. Continued surveillance, improved diagnostic awareness, and the development of effective preventive and therapeutic strategies remain important public health priorities.

Autor para la correspondencia

Emilio Bouza
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: emilio.bouza@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los hantavirus de han convertido en los días pasados en una noticia de primer nivel en España con motivo de un brote de enfermedad pulmonar producido por estos virus entre pasajeros y tripulantes de un crucero de recreo, procedente de América del Sur que finalmente recaló en las Islas Canarias y en el que 14 pasajeros eran españoles. El tema ha generado alguna confrontación política (ver el Comunicado de la RANME <https://ranm.es/2026/05/comunicado-de-la-real-academia-nacional-de-medicina-de-espana-sobre-el-brote-por-hantavirus-en-el-barco-mvhondius/>).

En las siguientes líneas la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) trata de resumir y clarificar algunas características de estos virus, su nicho ecológico, su prevalencia en algunos animales y otros aspectos que puedan resultar de interés en el momento presente.

Los Hantavirus (*Orthohantavirus*) son virus con genoma ARN, dotados de envoltura, que pertenecen a la familia *Hantaviridae*, transmisibles a humanos desde su huésped habitual, los roedores, por mediación de aerosoles. Hay muchos hantavirus pero, en general, suelen dividirse en Hantavirus del Viejo Mundo y Hantavirus del Nuevo Mundo. En sus formas más graves, los Hantavirus del Viejo Mundo suelen causar fiebres hemorrágicas con síndrome renal (HFRS), mientras que los Hantavirus del Nuevo Mundo tienen como manifestación clínica más grave el llamado Síndrome Cardio-Pulmonar por Hantavirus (HCPS).

No se trata de nuevos virus sino de patógenos que pueden llevar milenios entre nosotros pero que se hicieron particularmente conocidos como causa de infección entre soldados en la guerra de Corea entre 1951 y 1953 (Virus Seúl). En soldados sanos, los cuadros demostrados microbiológicamente se asociaron entonces a una mortalidad próxima a un 5% (1).

El otro gran acontecimiento que llamó la atención sobre estos virus fue un brote en el suroeste de los Estados Unidos, en la región llamada de las 4 Esquinas (Four Corners) (Nuevo México, Arizona, Utah y Colorado). Afectó a jóvenes y adultos, generalmente sanos, y su mortalidad se aproximó al 80% en los primeros episodios (2). Ello llevó a la identificación genética de un nuevo miembro del género *Orthohantavirus*, al que se denominó No Name Virus (Virus Sin Nombre, SNV). Posteriormente este virus se identificó tanto en América del Norte como en la del Centro y Sur (3-8).

La enfermedad causada por SNV es sobre todo cardiopulmonar (HCPS) (9, 10) (11-16). El virus predominante en América del Sur es el Virus Andes, causante del brote al que estamos asistiendo.

VIROLOGÍA

Se conocen más de 40 especies de hantavirus en la actualidad, de las cuales más de 20 tienen reconocida una capacidad patógena para los humanos (17-19) (Tabla 1).

En los hantavirus la cadena de ARN es única, de sentido negativo y se divide en tres segmentos, uno grande denominado L (Large) que codifica las enzimas para la replicación, uno de tamaño medio (M) que codifica las glicoproteínas de la envoltura y un fragmento pequeño (S) que codifica la proteína de la nucleocápside, N (20-22).

La molécula β -3 integrina presente en la superficie celular de muchas células endoteliales y de las plaquetas permite el anclaje del virus a la superficie de las mismas (20, 23) pero se han identificado moléculas como la protocaderina-1, que permiten formas alternativas de entrada celular específicamente para los Hantavirus del Nuevo Mundo (24, 25). Los hantavirus son capaces de infectar no solo células endoteliales sino también células de Kupffer y del endotelio renal.

ROEDORES Y OTROS ANIMALES RESERVORIOS

Las alteraciones medioambientales modifican la relación entre los ecosistemas naturales y el ser humano, favoreciendo la desaparición de especies y la adaptación de otras al entorno periurbano (sinantropía). Entre las especies con mayor capacidad adaptativa a nuevos entornos están, por su gregarismo, los microroedores, animales cuya dinámica poblacional depende de factores ambientales y antropogénicos, especialmente de la disponibilidad de alimento.

Los roedores son los principales hospedadores de los hantavirus que se mantienen en ciclos silvestres ajenos al humano. Si se encuentran en la fase aguda de la infección, son transmitidos entre ellos por vía aérea, agua o alimentos contaminados con secreciones, orina, heces y, quizás, mediante artrópodos intermedios que actuarían como vectores. La colonización de nuevos espacios favorecidos por el humano permite que se establezca contacto con los roedores en un nuevo ciclo de tipo (peri) doméstico y con él, la introducción de microorganismos que pueden ser altamente virulentos para el humano. Alternativamente, el contagio también puede producirse cuando las personas penetran en áreas donde persiste el ciclo silvestre. En ambos casos, los roedores actúan como reservorios de hantavirus. Igual sucede con muchos microorganismos, hasta el punto que más del 60% de las epidemias emergentes tienen origen zoonótico selvático aunque la expansión posterior depende en gran medida de factores humanos, ecológicos y de movilidad global (26).

Tabla 1.- Algunos hantavirus y sus síndromes asociados más frecuentes.

Virus del Viejo Mundo	Variantes	Síndrome más común
Hantaan,* Puumala,* Dobrava-Belgrade,* Seoul,* Amur-Soochong Gou viruses. (Los asteriscos indican nombres oficialmente aceptados por el Comité Internacional de Taxonomía)		HFRS y Nefropatía epidémica
Thailand,* Thottapalayam,* Bowe* Sangassou*		HFRS y otros síndromes febriles
Virus del Nuevo Mundo	Variantes	Síndrome más común
Sin Nombre,* Andes,* Laguna Negra,* Rio Mamore Muleshoe, Black Creek Canal* Bayou* Cano Delgadito* Choclo,*	Monongahela New York Araraquara Bermejo Juquitiba Lechiguanas Maciel Oran Castelo dos Sonhos. Anajatuba Maripa	HCPS

HFRS: Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

HCPS: Síndrome Cardio-Pulmonar por Hantavirus

Un reservorio es un animal capaz de mantener y transmitir un agente infeccioso. Para ello debe existir en densidades significativas para facilitar el contacto con el humano, presentar una elevada proporción de individuos infectados (alta enzootia) y no desarrollar enfermedad grave para permitir la persistencia del microorganismo. La relación entre hantavirus y roedor es el resultado de una coevolución mantenida a lo largo de siglos y que es, a la vez, exitosa por la capacidad de mutación del virus. Si se reúnen todas esas condiciones, la peligrosidad epidemiológica del reservorio es alta, mientras que si solo cumple parcialmente esos requisitos se está ante un reservorio secundario (27). En cualquier caso, involucrar a un reservorio en el ciclo humano solo puede asegurarse si en ambos el hantavirus es idéntico desde el punto de vista microbiológico. Como ocurre en la forma de

propagación del virus entre roedores, así sucede en el ciclo con el humano.

Se ha planteado que el brote en el barco Hondius podría relacionarse con actividades como el ecoturismo o la fotografía de fauna silvestre en zonas de alta concentración de roedores como parques naturales de Chile y Argentina, o el estercolero de Ushuaia. Sin embargo, la movilidad de los pasajeros del barco afectado y los largos periodos de incubación dificultan la identificación exacta del foco inicial, máxime por la falta de información directa al haber fallecido, los casos índice.

La alarma social generada por esta y otras enfermedades emergentes depende de la aparición de nuevos microorganismos, su adaptación al ser humano

y riesgo de saltar la barrera animal intraespecie haciendo de un ciclo zoonótico otro antropozoonótico, la ausencia de tratamientos eficaces, la elevada transmisibilidad y letalidad, y el entorno geográfico donde se desarrollan los brotes. El contexto epidemiológico de este brote reúne muchos de los ingredientes mencionados con una salvedad, la transmisión entre humanos es baja pues requiere un contacto estrecho y continuado (28).

No solo roedores, sino incluso insectívoros como murciélagos y otros animales sirven como reservorios primarios de las enfermedades humanas causadas por hantavirus. Se especula sobre si los ácaros pueden ser vehículos de transmisión entre ellos (29-32). Se admite que cada virus se ha adaptado a una o varias especies de animales reservorio, pero la transmisión cruzada entre roedores, insectívoros y murciélagos podría no ser infrecuente. A continuación ponemos sólo algunos ejemplos de reservorios conocidos de hantavirus. Los miembros del género de ratones *Apodemus* son portadores de los virus Hantaan, Amur-Soochong y Dobrava-Belgrado. Las ratas noruegas (*Rattus norvegicus*) son importantes reservorios del Virus de Seúl; sin embargo, este virus también se ha detectado en otras especies de ratas, incluida *R. rattus* (ratas negras), *R. flavipectus*, *R. losea* and *R. nitidus*. El ratón de los venados es el principal reservorio del Sin Nombre Virus (SNV), que es el mayor agente causal de este síndrome en América del Norte (33).

Muchos enfermos infectados por hantavirus reconocen haber visto roedores vivos o muertos, o haber tenido alguna forma de contacto con ellos en interiores infestados por los mismos (34). Cuando el contacto con roedores es ocupacional el riesgo de adquisición de enfermedad humana suele ser bajo (35, 36) pero las ratas tenidas como mascotas pueden ser una fuente de algunos hantavirus como el virus Seúl (37).

TRANSMISIÓN Y PERIODO DE INCUBACIÓN

El periodo de incubación de los Hantavirus se estima entre 1 y 7 semanas tras el contacto inicial (38-40).

El mecanismo de adquisición fundamental son los aerosoles producidos desde deyecciones o animales infectados.

La transmisión de persona a persona no se admite en la mayoría de los hantavirus pero una excepción es el Virus Andes (ANDV) donde está bien demostrada. En un estudio en Chile de infección causada por ANDV, la tasa de infección en convivientes fue de 1,2% mientras que si se trataba de la pareja sexual del infectado, ascendía a un 17,6% (41). En un brote en Argentina que afectó a 34 casos se produjeron 11 muertes y los autores sugirieron que en ocasiones es posible una diseminación más importante, sugiriendo el concepto de "super-diseminador" (42).

En casos de brotes se admite que los casos que causan manifestaciones clínicas en el plazo de una semana corresponden a haber compartido un foco común de infección, mientras que los separados más tiempo pueden tratarse de transmisiones de persona a persona (39, 43).

Se ha demostrado la posibilidad de transmisión por leche materna (44, 45) y el riesgo para el personal de laboratorio se considera bajo salvo que se trate de laboratorios antiguos, sin las medidas de seguridad de los actuales (46).

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Probablemente una alta proporción de los episodios de infección humana por hantavirus pasen desapercibidos ya que pueden cursar sin síntomas o con síntomas mínimos o confundirse con infecciones como la leptospirosis, la COVID-19, el dengue o la malaria. Se estima que hay no menos de 25.000 casos nuevos de infección por hantavirus anualmente en el mundo. La gran mayoría corresponden a síndromes hemorrágicos causados por virus del Viejo Mundo y aproximadamente 500 episodios con Síndrome Cardio Pulmonar predominante (HCPS) causados por virus del Nuevo Mundo (47, 48).

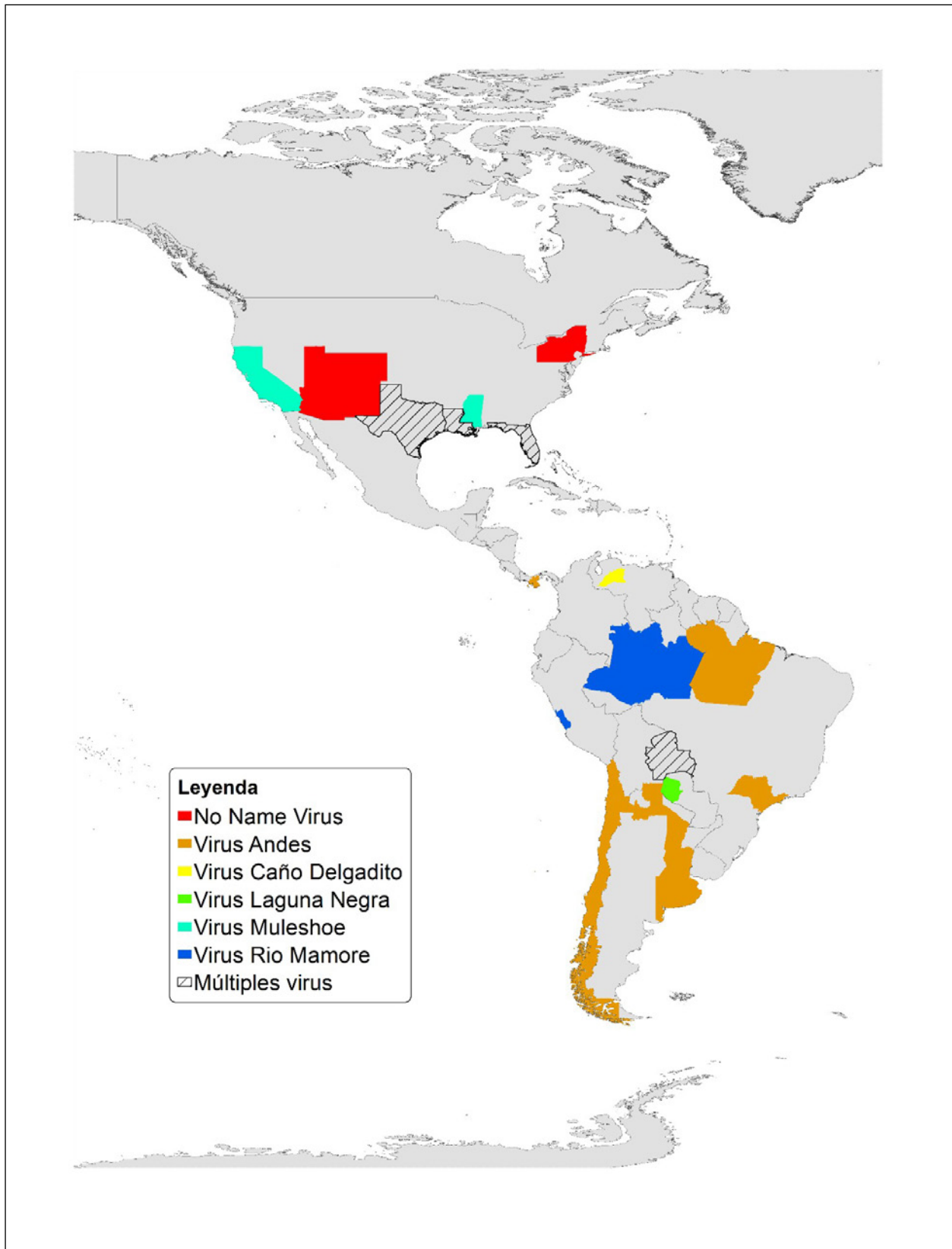
China es uno de los países con mayor incidencia de enfermedad humana por hantavirus en la que ocurren casi la mitad de los casos que se comunican y en donde los hantavirus causantes más frecuentes son Hantaan y Seúl (49). En China la mortalidad causada por infecciones por estos virus se estima en menos del 1% de los casos.

En Europa hay varios miles de casos anuales de HFRS debidos principalmente a Virus Puumala (PUUV) y Dobrava (50-56). La mortalidad en casos europeos se estima en menos del 1% en los episodios de nefropatía epidémica por PUUV y del 2 al 10% cuando las infecciones son por Virus Hantaan o Dobrava (20).

En los Estados Unidos de América, el número de casos confirmados por el laboratorio de enfermedad humana, desde que comenzó la vigilancia en 1993 hasta el final de 2023, era de 890. La inmensa mayoría eran casos de HCPS y sólo unos pocos cursaron con manifestaciones extrapulmonares. Se describen predominantemente en Nuevo México y Arizona (57).

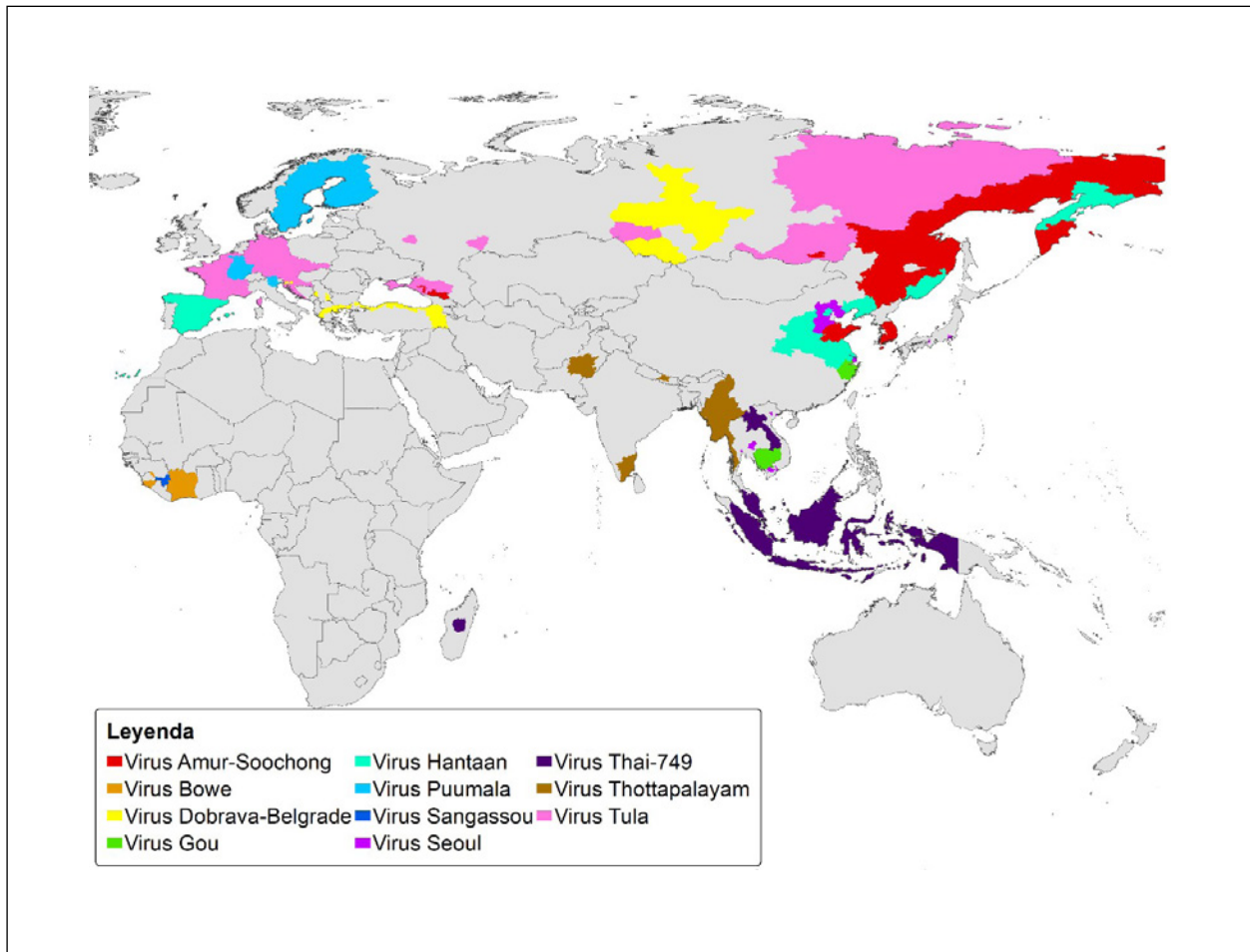
Otras naciones que han comunicado casos son Canadá, donde hasta enero de 2020 se habían confirmado 143 casos de HCPS con una media anual aproximada de 4-5 casos. La mayoría se concentran en las provincias occidentales: Alberta, Saskatchewan, Manitoba y Columbia Británica (58).

Los países del Centro y Sur de América comunican también un número sustancial de casos. Aportan cifras que colectivamente superan los 3.000 casos a lo largo del tiempo (59-62).



Múltiples virus: Florida (virus Black y No Name Virus), Louisiana y Texas (No Name Virus y Muleshoe) en EEUU; Santa Cruz (virus Andes y Laguna Negra) en Bolivia

La presencia del virus en algunas localidades es aproximativa y no necesariamente cubre toda la unidad administrativa. Las unidades administrativas utilizadas en el mapa son el nivel uno de Global Administrative Unit Boundaries (GAUL) y, en casos muy específicos, el nivel dos de GAUL (e.j. provincias en vez de CCAA).



Múltiples virus: Corea del Sur (virus Hantaan, Seoul, y Amur-Soochong); España (virus Hantaan y Puumala); Zheijang (virus Thottapalayam y Gou); Camboya (virus Thai-749 y Gou); Francia y Alemania (virus Tula y Puumala); Tailandia (virus Seoul y Thai-749)

PRESENTACIÓN EN BROTES DE LA ENFERMEDAD POR HANTAVIRUS

En una búsqueda llevada a cabo en PubMed el 16 de mayo de 2026 en el que se buscó la palabra hantavirus en el título o el resumen de publicaciones científicas, se listaron 3.744 publicaciones. Haciendo coincidir en título o resumen la palabra "outbreak" la lista se reducía a 245. De este listado hemos extraído (Tabla 2) algunos de los brotes con un número de casos mayor de 6 en los que figuraba algún dato mínimo. La mayoría de dichos brotes, los más numerosos, son posiblemente casos que comparten una fuente común de infección, mientras que en unos pocos hay evidencia de transmisión de humano a humano.

Hay una cierta estacionalidad descrita en algunos de los brotes de infección por hantavirus que suelen coincidir con circunstancias ambientales o atmosféricas que permiten la proliferación del animal reservorio.

En otras son factores humanos como es el caso de China, donde la mayoría de los brotes coinciden con actividades de siembra o cosecha en los campos, donde se supone que muchas personas conviven en malas condiciones en la proximidad de roedores.

En los Estados Unidos, la mayoría de las infecciones pulmonares por SNV son casos aislados mientras que en otros lugares como en Chile, aproximadamente uno de cada 3 casos de infección pulmonar por hantavirus ocurre en forma de pequeños brotes de pacientes (41), generalmente expuestos a una fuente común de infección.

DATOS SOBRE HANTAVIRUS EN ESPAÑA

Quizá el primer estudio original sobre hantavirus en España es la publicación de Gegúndez et al. que en 1996 se preguntaron por la seroepidemiología de estos virus en la provincia de Soria (85).

Tabla 2.- Algunos brotes de infección humana causada por Hantavirus

Año	Ref.	Lugar	Virus	Nº casos	Síndrome	Mort.
1951	(63)	Hantaan Corea	Hantaan	1700	HFRS	5%-15%
1970	Varios	China	Hantaan	Miles	HFRS	?
1980	Varios	Corea	Hantaan y Seoul	>100	HFRS	<5%
1980	Varios	Puumala, Finlandia	Puumala	>100	HFRS Nefropatía epidémica	
1986	(64)	Tspelovo Grecia	Hantavirus	8	HFRS	12,5%
1989	(65)	Antigua Yugoslavia	Hantavirus	226	HFRS	15 (7%)
1990	(66)	Bélgica	Puumala	≈500	HFRS	¿?
1990	(67)	Alemania	Puumala	15	HFRS	0
1993	(68)	Four Corners. USA	Sin Nombre	33 iniciales	HCPS	52%
1995	(69)	El Bolson Rio Negro Argentina	Andes	26	HCPS	52%
1995	(3)	Paraguay	Laguna Negra	>20	HCPS	¿?
1996	(70)	El Bolsón Argentina	Andes	18	HCPS	50%
1995	(71)	Paraguay	Sin Nombre	17	Varios	¿?
1995-1997	(41)	Chile	Andes	25	HCPS y otros	¿?
1995-1996	(72)	Bélgica	Puumala?	217	HFRS y otros	0
1997-1998	(34)	Four Corners USA	Sin Nombre	42	HCPS	38%
1999-2000	(73)	Los Santos Panama	Sin Nombre	9	HCPS	33%
2001-2003	(74)	Baviera Alemania	Puumala, variante Bavaria	45	HFRS	¿?
2007	(75)	Suecia	Puumala	972	HFRS	0,25%
2006-2007	(76)	Moscú Rusia	Puumala y Dobrava-Belgrade	422	HFRS	<1%
1999-2010	(77)	Mato Grosso Brasil	Castelo dos Sohnos ¿ Laguna Negra?	17	HCPS y Varios	6%
2012	(78)	China	Hantaan	6	HFRS	33%
2014	(79)	Croacia	Puumala	51	HFRS	0,5%
2009	(80)	Turquía	Puumala	24	HFRS	4%
2017	(81)	USA	Seoul	17	Varios	0
2021	(82)	Francia	Hantavirus	90	HFRS	1%
2021	(83)	Croacia	Puumala	246	HFRS	¿?
2026	(84)	Argentina Océano Atlántico	Andes	En activo	HCPS	¿?

Los autores analizaron los anticuerpos específicos totales frente a hantavirus (virus Hantaan y Puumala) mediante inmunofluorescencia indirecta, en 537 sueros (251 hombres y 286 mujeres) de una población de la provincia de Soria. Detectaron títulos significativos de anticuerpos frente a dichos virus en el 2,2 % del total de sueros estudiados (12 sueros positivos); el 1,75 % en mujeres (5/286) y el 2,8 % en hombres (7/251). Con ello confirmaron la existencia de infección por hantavirus en España.

Otros datos serológicos fueron publicados unos años más tarde en la Comunidad de Madrid por Lledó y col. (86) que mostraron una seropositividad del 0,31% en muestras de suero de 3.852 individuos (1.849 hombres, 2.003 mujeres). Este estudio confirma la presencia de infección por hantavirus en la Comunidad de Madrid, incluyendo por primera vez una zona urbana de España. El porcentaje de positividad aumenta hasta el 6% cuando se examinan los sueros de pacientes con elevación de las transaminasas (87).

Otros datos documentan la presencia de estos virus en nuestro país. En la región del Vallés (Cataluña) el porcentaje de seropositividad era del 1,8% (88) y en la provincia de Guadalajara un 4% de los guardabosques y gente de campo (89) tenían anticuerpos.

Los animales reservorio pueden ser muy diversos. En España el zorro rojo (*Vulpes vulpes*) es uno de los reservorios (90).

Herrero-Cófreces y colaboradores evaluaron las potenciales zoonosis virales en mamíferos salvajes del noroeste español en un trabajo publicado en 2022. Incluyeron 526 animales y encontraron evidencia de infección pasada por hantavirus en el 1,5% de los topillos comunes (91) con RT-PCR positiva en vísceras del 1,6% de ellos. Se ha demostrado también la presencia de distintos hantavirus en topos ibéricos en Asturias (92, 93).

En lo referente a enfermedad humana, se han descrito casos clínicos aislados (94-97) tanto en pacientes que no habían salido de España como en viajeros que retornaban a casa tras viajar por Asia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HUMANOS

La infección por hantavirus en humanos tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la infección asintomática a cuadros con gran repercusión sistémica y un riesgo significativo de muerte. El cuadro más conocido y desde hace más tiempo (Viejo Mundo) es el de la fiebre hemorrágica con afección renal (HFRS) cuyos agentes más importantes son los Virus Hantaan, Seúl, Puumala y Dobrava.

En el Nuevo Mundo lo más frecuente y grave es un Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (HCPS) de los que son agentes clásicos el Virus sin Nombre y el Virus Andes.

SÍNDROME HEMORRÁGICO-RENAL (HFRS)

El HFRS es un cuadro del que se describen anualmente unos 500 o 600 episodios producidos por Virus Hantaan y Seúl en países como Corea y más de 11.000 episodios en China (98). Su mortalidad varía mucho no sólo con el virus, sino con el lugar donde ocurre y los recursos terapéuticos disponibles. Se proporcionan cifras que oscilan entre el 0,5 % de algunos episodios en Europa hasta un 5-10 % en el caso de la fiebre hemorrágica de Corea (99-101).

En Europa el virus más importante es Puumala con particular incidencia en países como Finlandia y Suecia donde el topillo del bosque es el animal reservorio habitual (102-104).

Los elementos patogénicos básicos de la infección por hantavirus que cursa con HFRS incluyen un aumento de la permeabilidad capilar por daño endotelial y la activación del complemento, la pérdida de proteínas y una brusca disminución de la filtración glomerular, con daño glomerular y tubular (105, 106). Son mediadores importantes la bradiquinina, el Factor de Necrosis Tumoral y la IL-6 (107-109). También pueden influir algunos factores genéticos ya que hay datos que sugieren que las personas HLA B8 o DR3 tendrían una mayor facilidad de desarrollar daño renal agudo en infecciones por estos virus mientras que los HLA B27 tendrían una menor predisposición (110, 111).

Histológicamente, el hallazgo habitual es el de una nefritis tubulointersticial con infiltración por células mononucleares y neutrófilos (112, 113). Suele haber también evidencia de hemorragia en la medular, edema intersticial y necrosis. La PCR muestra la presencia del virus en estos tejidos. (114, 115) y los hantavirus tienen capacidad para lesionar los podocitos causando así importante proteinuria (116,117).

Como ya comentamos, las manifestaciones clínicas de la HFRS pueden ser muy variables y dependen de muchos factores, incluida la especie de virus infectante, la edad del paciente y otros muchos (118-120).

Los signos más comunes son fiebre, hemorragias, hipotensión y daño renal agudo. En el caso del Virus Puumala los pacientes suelen cursar con fiebre alta, vómitos, hemorragias en mucosas y, en ocasiones, con un cuadro de miopía aguda (120, 121). El laboratorio muestra la presencia de leucocitosis y trombocitopenia, junto con la elevación de la creatinina así como elevación de

las transaminasas. Hay proteinuria y hematuria y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen alteraciones electrocardiográficas (122, 123).

Las manifestaciones clínicas causadas por la infección por el virus Dobrava son semejantes pero pueden ser más graves e intensas que el caso de Puumala (124-126).

En cuanto a los hantavirus asiáticos, las infecciones por Virus Hantaan suelen ser más graves que las causadas por el Virus Seúl. Una mayoría de pacientes desarrollan oliguria, muchos precisan diálisis y con frecuencia se presentan fenómenos de Coagulación intravascular Diseminada (99, 100, 127).

El HFRS desde su comienzo febril suele evolucionar rápidamente a la hipotensión, shock y oliguria. Pueden aparecer signos de diátesis hemorrágica en piel y mucosas, con hemoptisis, hematemesis y melenas. Si se supera este momento, entre los días 10 y 14 se entra en una fase poliúrica y en una lenta recuperación que puede durar semanas. Los pacientes suelen recuperar una función renal semejante a la previa (128, 129).

SÍNDROME CARDIOPULMONAR HCPS

Las manifestaciones más precoces de este cuadro suelen ser la presencia de fiebre y mialgias y por tanto, muy fácilmente confundible con muchas otras enfermedades. Pueden asociarse diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, así como cefaleas de variable intensidad. En algunos casos existe conjuntivitis y lesiones petequiales en tronco, paladar o cuello. Esto último ocurre más cuando la causa es Virus Andes.

La proporción de casos que evoluciona a un claro síndrome cardiopulmonar depende del tipo de virus y puede oscilar entre un 10 y un 80% (130-133). En Chile se describe un riesgo del 59% de evolución a insuficiencia respiratoria y en una serie de los EE.UU. esta mala evolución ocurre en el 62% (132, 133). Una proporción variable, pero no menor de un 10% de los casos, puede requerir oxigenadores de membrana extracorpórea (ECMO). Esta rápida evolución se debe a la presencia de daño endotelial con aumento de la permeabilidad capilar y a la presencia de un edema pulmonar no cardiogénico. Ello se asocia a problemas de coagulación, trastornos del ritmo cardíaco, arritmias y potencialmente muerte. La mayoría de las muertes ocurren tras evoluciones de menos de 24 horas (134-136).

En el HCPS puede coexistir también daño renal con oliguria y elevación de la creatinina y cuadros de encefalitis(137).

Los supervivientes pueden tener largas estancias en cuidados intensivos y una fase de convalecencia lenta que a veces es difícil de diferenciar del síndrome post UCI, no específicamente debido a esta causa.(138-141).

OTROS SÍNDROMES

Las enfermedades leves causadas por hantavirus pueden presentar una variedad de signos y síntomas que no se asemejan necesariamente a los anteriores o, como mencionamos antes, ser asintomáticas. Tampoco es siempre sostenible el estereotipo enfermedad pulmonar *versus* enfermedad renal ya que la afección de ambos órganos no es rara. En la actualidad se considera que existe un *continuum* fisiopatológico más que dos entidades completamente separadas.

Muchos hantavirus pueden producir cuadros de fiebre inespecífica, síndrome pseudogripal, episodios de trombocitopenia aislada, proteinuria transitoria o neumonitis leve. Esto ocurre especialmente con Virus Puumala, Tula y Seúl (142).

Otro ejemplo es el de la nefropatía epidémica causada por Virus Puumala que cursa con insuficiencia renal moderada, trombocitopenia, alteraciones visuales, mínima hemorragia y una mortalidad <0,5% (115, 143-147).

Se ha descrito una enfermedad febril inespecífica similar a la fase prodrómica del HCPS en una región donde el Virus Choclo es común. Algunos de estos pacientes presentan anomalías pulmonares en la radiografía, sin evidencia de insuficiencia respiratoria (148-151).

Hoy sabemos que en infecciones causadas por hantavirus europeos también puede haber manifestaciones pulmonares predominantes (55, 152-157). Por el contrario, se describen en América episodios de infección por hantavirus con marcada participación renal producidos por Virus Andes, Bayou o Black Creek Canal (158-160).

Igualmente se han descrito manifestaciones neurológicas tales como encefalitis, síndrome de Guillain-Barré o epilepsia con Virus Puumala y Dobrava (161-163).

Hay descrito episodios de hipopituitarismo post-hantavirus como complicación rara y probablemente asociada a hemorragias hipofisarias durante el cuadro agudo(164-170) que puede aparecer semanas o meses después del episodio agudo.

Otros cuadros publicados que llaman la atención sobre determinados órganos o sistemas son: miocarditis(171, 172) y fenómenos hemorrágicos aislados (173, 174).

Los hantavirus pueden también presentar manifestaciones peculiares en niños incluyendo cuadros indiferenciados, abdomen agudo, trombopenia aislada, meningismo y hepatitis (175-181).

Las manifestaciones oculares son otro problema de especial interés para el que dirigimos a los lectores a la bibliografía más específica (182-188).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**Serología**

El diagnóstico de infección por hantavirus se hace de manera distinta en distintas regiones, pero predominan las pruebas serológicas que detectan la presencia de anticuerpos, IgG e IgM frente al virus correspondiente. Los anticuerpos IgM suelen estar presentes en el momento de iniciar la fase aguda de la enfermedad y la mayoría suele tener también, en ese momento, anticuerpos de la clase IgG (189, 190).

En los pacientes con enfermedad pasada persisten anticuerpos IgG durante mucho tiempo.

Los métodos para detectar anticuerpos son diversos pero predominan técnicas como ELISA, inmunotransferencia en tira, Western blot, inmunofluorescencia indirecta (IFA), fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación (191).

Como mencionamos, la infección aguda se demuestra por la presencia de IgM o por la seroconversión (aumento o disminución de la tasa de anticuerpos de modo significativo en sueros separados días o semanas). Las pruebas ELISA suelen utilizar el antígeno N como reactivo.

En el caso de las pruebas de Western blot, se utilizan antígenos recombinantes y conjugados específicos para la diferenciación de IgM e IgG.

El problema de las técnicas de detección de IgM es la presencia de una tasa significativa de falsos positivos, por lo que siempre deben realizarse pruebas de confirmación ante su positividad.

Las infecciones por Virus Hantaan y Seúl se diagnostican a menudo en centros asiáticos con esferas (HantaDia), ELISA e IFA (192). Los laboratorios europeos prefieren el ELISA, y algunos utilizan antígenos proteicos sintetizados mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, aunque otros siguen utilizando el IFA (193-196). Los laboratorios de referencia sudamericanos suelen utilizar ELISA (197).

La presencia de títulos de anticuerpos frente a hantavirus en la población normal es muy variable de unos a otros grupos y tiene una gran variabilidad regional. La exposición pasada a hantavirus puede medirse por la presencia de IgG específica en suero. Un gran metaanálisis estima dicha seroprevalencia en 2,9% (198) y otro trabajo calcula que por cada caso sintomático de enfermedad por hantavirus podría haber no menos de 5 asintomáticos (199). En áreas de Paraguay donde la seroprevalencia puede ser de hasta el 40% de la población la incidencia de HCPS es sin embargo muy rara (71).

En los 4 estados de las 4 esquinas norteamericanas la seroprevalencia se estima alrededor del 1% de la población. La seroprevalencia es mayor en personas que refieren un posible mayor contacto y proximidad a ratas y otros roedores. En un estudio de seroprevalencia llevado a cabo en el Reino Unido, un tercio de los cuidadores/criadores de "ratas de compañía" tenían una seroprevalencia frente a virus Seúl del 30% (200, 201).

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

La detección antigénica en sangre se utiliza menos porque la viremia de las infecciones por hantavirus es corta y las concentraciones de antígeno circulante suelen ser bajas. Además, la detección directa de antígeno en sangre es técnicamente difícil y su sensibilidad es inferior a la RT-PCR (202-209). Los antígenos más utilizados han sido la nucleoproteína N y menos frecuentemente las glicoproteínas Gn y Gc.

Por el contrario, la detección de antígeno en tejidos mediante inmunohistoquímica (IHC) es quizá la técnica de detección antigénica más consolidada en hantavirus, utilizada especialmente en tejidos como el pulmón o el riñón. Es muy útil en autopsias y en investigaciones retrospectivas. Puede emplearse sobre tejidos parafinados y es particularmente útil cuando el ARN de la pieza estudiada está degradado.

El antígeno N se tiñe con un patrón citoplasmático y punteado, y se localiza especialmente en el endotelio vascular de los pulmones y en el endotelio de los capilares glomerulares del riñón (16, 210).

La detección de antígeno puede ser útil también en la lectura de los cultivos celulares donde se utiliza preferentemente la técnica de inmunofluorescencia.

MÉTODOS MOLECULARES

Las técnicas basadas en la detección de la presencia de ARN viral son hoy las centrales y están en uso al menos para virus como Andes, Sin Nombre, Dobrava, Hantaan y Puumala. No están disponibles en la mayoría de los laboratorios convencionales y con frecuencia dependen de su realización en centros de referencia. En general, no tienen la inmediatez de las pruebas de COVID o de virus de la gripe y tropiezan con el problema de que la viremia, como mencionamos, es generalmente corta. No conocemos test "Point of care" disponibles comercialmente para la detección de estos virus, al menos en nuestro medio y con frecuencia se utilizan técnicas de PCR incluida en paneles de diagnóstico múltiple de virus respiratorios.

En virus que pueden causar cuadros fulminantes como Andes, Sin Nombre, Dobrava y Hantaan (211), la RT-PCR es positiva en sangre durante las primeras fases de la enfermedad pulmonar. En estudios de brotes pudo demostrarse que con frecuencia el RNA viral puede estar presente en sangre hasta 15 días antes de la aparición de los síntomas (212) y hasta 3 meses después del episodio agudo en la infección por alguno de estos virus (133, 213). Los ensayos cuantitativos de RT-PCR también se han utilizado para el diagnóstico de Virus Dobrava y de Virus Puumala (PUUV) en la fase temprana de la infección, incluso cuando no hay anticuerpos específicos presentes. Se estima que la RT-PCR cuantitativa mostró con virus PUUV una sensibilidad del 98,7 % y una especificidad del 100 % para el diagnóstico en los primeros ocho días de los síntomas. También confirmó el diagnóstico en el 9,6 % de los pacientes con anticuerpos específicos contra el PUUV negativos en las primeras fases de la enfermedad (214).

El análisis molecular comparativo resulta útil en el estudio de grupos de casos en los que se sospecha transmisión de persona a persona. La detección de secuencias genéticas virales individuales se ha utilizado como herramienta de investigación en el ámbito de la epidemiología molecular. Aunque parece que determinados genotipos virales pueden permanecer estables en una zona geográfica reducida durante años, es muy improbable que se encuentren dos virus con secuencias idénticas a una distancia de varios kilómetros o más (215). Por lo tanto, la amplificación mediante RT-PCR, seguida de la secuenciación del ADN del producto de la PCR de una muestra humana, puede proporcionar información útil sobre las especies virales implicadas y el lugar exacto de exposición.

AISLAMIENTO VIRAL

El aislamiento de hantavirus en cultivo es lento, poco eficiente y peligroso, lo que ha condicionado la investigación, el desarrollo de antivirales y la producción de vacunas (216-221).

Los hantavirus crecen lentamente en algunas líneas celulares como Vero E6 que es la más utilizada y peor en otras como A549, células endoteliales humanas y células de pulmón humano (7, 13, 222-227).

Su crecimiento es lento y el efecto citopático es escaso, alcanzando bajas concentraciones en los medios de cultivo. Muchos aislamientos pueden precisar semanas o meses y la demostración de la presencia viral en el cultivo puede precisar técnicas de PCR o inmunofluorescencia. Algunos hantavirus se atenúan tras pases sucesivos en cultivo como ocurre con Virus Andes, Virus Sin Nombre y Virus Hantaan.

El cultivo de hantavirus patógenos humanos requiere medidas de bioseguridad de nivel 3 (BSL-3).

Por todo lo anterior, en la práctica clínica, el aislamiento casi nunca se utiliza como diagnóstico rutinario.

TRATAMIENTO

No existe, hasta el momento, un tratamiento antiviral universal e indiscutiblemente eficaz frente a hantavirus por lo que el manejo de estas infecciones se basa en medidas de soporte. En los cuadros con insuficiencia cardio-respiratoria, es esencial el ingreso en unidades de cuidados intensivos de forma temprana lo que mejora las expectativas de supervivencia. Son medidas de uso común la oxigenoterapia precoz, la ventilación mecánica cuando es necesaria, el uso de vasopresores inotrópicos y, en circunstancias extremas, el ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation). El ECMO puede ser el elemento clave en la salvación de muchos de estos pacientes y ha cambiado radicalmente el pronóstico de pacientes atendidos en centros que disponen del mismo (141, 228-231).

En pacientes que evolucionan a insuficiencia renal aguda que precisa diálisis, las terapias de reemplazo renal son esenciales (82, 177, 232-238).

No se ha demostrado la eficacia de los corticoides ni de otros tratamientos como los inhibidores del TNF- α , los bloqueantes de VEGF, los inhibidores de bradiquinina ni los moduladores de respuesta endotelial (239-250).

En lo referente al tratamiento antiviral, la ribavirina es el antiviral más estudiado frente a hantavirus. Su eficacia parece depender del tipo de enfermedad y del momento de administración. En infecciones por Virus Hantaan y otros Hantavirus del Viejo Mundo, algunos ensayos clínicos realizados en China mostraron reducción de mortalidad y gravedad, cuando la ribavirina intravenosa se administraba con precocidad, antes de la fase oligúrica avanzada. Estos resultados llevaron a considerar la ribavirina como opción terapéutica en casos graves de HFSR. En cambio, los estudios realizados en América para HCPS no demostraron beneficios claros. Probablemente el tratamiento se iniciaba demasiado tarde, cuando predominaba ya el daño inmunopatológico y vascular más que la replicación viral activa. Por ello, en la actualidad no se recomienda de forma rutinaria su utilización (251-258).

El plasma de convalecientes con altos títulos de anticuerpos neutralizantes ha mostrado resultados prometedores, especialmente en Sudamérica con Virus Andes. Algunos estudios observacionales chilenos y argentinos sugieren

disminución de mortalidad cuando se administra pronto (259, 260).

En este momento se investigan anticuerpos monoclonales neutralizantes humanos dirigidos frente a glicoproteínas virales Gn y Gc. Varios modelos animales han mostrado protección significativa, aunque todavía no existe aprobación clínica generalizada.

Entre las estrategias terapéuticas de futuro más prometedoras destacan los anticuerpos monoclonales neutralizantes, las terapias dirigidas a estabilizar el endotelio vascular y los antivirales de amplio espectro.

Los modelos experimentales sugieren que el momento de inicio del tratamiento es crítico y que las terapias antivirales deban instaurarse lo antes posible para ser eficaces (261, 262).

ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS EN CLINICAL TRIALS.GOV.

La idea de la escasez de ensayos clínicos sobre hantavirus puede obtenerse accediendo al registro de ensayos del gobierno de los Estados Unidos (263). Un acceso a este registro, producido el 11 de mayo de 2026 arrojaba solo 21 registros que respondían a esta búsqueda. Tres estudios evaluaban la actividad de la ribavirina, 5 se referían a la evaluación de vacunas de distinta naturaleza y frente a distintos hantavirus, uno a la utilización de Inmunoglobulinas y otro al potencial de la metilprednisolona. El resto de los registros respondían a estudios retrospectivos, fisiopatológicos o de revisión.

Favipiravir parece un antiviral interesante por su actividad "in vitro", su eficacia en modelos animales y su potencialidad para administrarse en combinación con ribavirina (264-266).

El futuro puede apuntar también al uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes, anti-hantavirus. Los desarrollados parecen capaces de neutralizar Virus Andes, bloquear la entrada viral y prevenir la enfermedad letal en modelos animales. Serían un buen potencial como opción para la profilaxis postexposición y el tratamiento muy precoz.

Se están explorando también los inhibidores de citoquinas, los bloqueantes de permeabilidad vascular y los estabilizadores endoteliales.

PRONÓSTICO

Ya hemos comentado que muchos pacientes pueden tener infección por estos virus y cursar sin síntomas, aunque la proporción exacta de

este hecho sea difícil de establecer con los datos existentes.

En el caso de los enfermos con daño renal, las cifras de mortalidad parecen hoy inferiores al 5% en la mayoría de los episodios si se dispone de los recursos adecuados para hacer terapia sustitutiva temporal. La mayoría de los enfermos acaban volviendo a un filtrado glomerular normal (99, 100, 119, 128, 129, 267), pero esto no es siempre así y en algún paciente persiste un descenso permanente de la función renal (138, 237). La posibilidad de secuelas en este sentido no puede deducirse de la gravedad del cuadro agudo (119, 268).

Existe la duda sobre la posibilidad de que las infecciones por Hantavirus del Viejo Mundo aumenten el riesgo de desarrollo futuro de linfomas y de otras enfermedades hematológicas, pero dichos datos no se consideran definitivos (269-271).

PREVENCIÓN

La clave para la prevención es evitar el contacto con los animales vectores.

Sabemos del desarrollo de vacunas tanto en Corea como en China pero desconocemos la capacidad protectora de las mismas (272). En la actualidad no hay vacunas de uso clínico frente a estos agentes en el mundo occidental.

AGRADECIMIENTOS

Jorge Alvar Beltrán ha georreferenciado la información epidemiológica y realizado los mapas.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

ANEXO 1 (Página 1 de 3)			
Virus	País	Lugar	Estado, depart.
Viejo Mundo			
Virus Hantaan	Corea	Provincia Gyeonggi, Provincia Gangwon	
	China	Heilongjiang, Jilin, Liaoning	China noreste
		Hebei, Shanxi, Shaanxi, Beijing y alrededores rurales	China norte
		Shandong, Henan, Anhui, Jiangsu	China central y del este
	Rusia	Krai de Primorie, Región Khabarovsk y Lejano Oriente ruso en general	
	España	Provincia Madrid	
Virus Seúl	Corea	Seúl, Incheon, Busan	
	China	Beijing, Shanghái, provincias del este y noreste	
	Japón	Yokohama, Tokio (Toyosu), Osaka	Casos aislados en mercados/ puertos
	Tailandia	Provincias de Nakhon Pathom y Nakhon Ratchasima	Casos aislados
	Indonesia	Yakarta (la capital), región de Yogyakarta, Banten	Casos aislados
	Vietnam	Dong Thap, An Giang, Tien Giang, Vinh Long y ciudad Can Tho.	Delta del Mekong
		Puerto Haiphong	
		Puerto Saigón	
Puerto Hanoi			
Virus Dobrava-Belgrade	Eslovenia	Región Dinárica,	
		Región Dobrava	
	Serbia	Leskovac, Vranje, Niš, Surdulica y Vlasina	Sur y Sureste
		Monte Tara	Oeste Balcanes
	Grecia	Ano oroia, Siderokastro	Noreste
		Pramanta y Matsuki	Cordillera del Pindo
		Tesalónica	Montaña Hortiatis
	Turquía	Nevrokopi	Montañas Ródope
		Tracia Oriental (Provincia de Kirklareli) y costa del Mar Negro	
		Región del Cáucaso y áreas limítrofes de Asia	
Rusia	Región de Sochi y Cáucaso Norte	sur de Rusia	
Georgia	Adigeni y Ajaltsije	Región de Samtsje-Dvajeti	
Thai-749	Tailandia	Todo el país, sobre todo Nakhon-Pathom y Nakhon Ratchasima.	
	Camboya, Vietnam, Laos, Indonesia, Malasia	Todo el país	
	Madagascar	Anjzorobe	Región Analamanga

ANEXO 1 (Página 2 de 3)

Virus	País	Lugar	Estado, depart.
Puumala	Finlandia y Suecia	Todo el país	Escandinava
	Alemania	Baden-Wurtemberg, Baviera, Baja Sajonia, Renania del Norte-Westfalia	Europa Central y Occidental
	Francia	Grand Est (Ardenas y Vosgos), Mosa, Borgoña-Franco Condado (Jura y Vosgos). Dep. Mosa, Mosela, Norte y Aisne	
	Bélgica	Hainaut, Namur, Lieja y Luxemburgo	
	Países Bajos	Región Twente (prov. de Overijssel), Gelderland y Limburgo.	
	Italia	Valle de Cadore (Véneto), Cordillera Pre- y Alpina	
	España	Provincias de Soria, Madrid, Barcelona	
Tula (sin confirmar en humanos)	Rusia	Óblast de Tula, Samara y la península de Crimea	Rusia Central y Europea
		Región de Krasnodar y el Krai de Stávropol.	Rusia Meridional y el Cáucaso
		Krai de Altái, regiones de Tomsk, Novosibirsk y el Krai de Krasnoyarsk.	Siberia Occidental y Oriental
	Alemania, Rep. Checa, Austria, Eslovenia, Suiza, Eslovaquia, Francia, Croacia, Bélgica, Luxemburgo	En todo el país	
Amur-Soochong	Rusia	Sajá (Yakutia), Buriatia, Jabárovsk, Primorie, Kamchatka, Zabaikalie (o Transbaikalia, Óblast de Amur, Óblast de Magadán Óblast de Sajalín, Óblast Autónomo Hebreo, Distrito de Chukotka	cuenca río Amur en el Lejano Oriente ruso
	China	provincia de Heilongjiang, Jilin y península Shandong.	
	Corea	En todo el país	
Gou viruses	China	Provincia de Zhejiang (Longquan)	
	Camboya	Todo el país	
Thottapalayam virus	India	Thottapalayam	
	Nepal	Katmandú	
	China	Zhejiang	
	Myanmar		Extenido entre roedores
	Pakistan		Idem áreas centrales
Virus Bowe	Sierra Leona	Zona de Gola	
	Costa de Marfil	Todo el país	
	Guinea	Región de Bowé y Región Forestal	

ANEXO 1 (Página 3 de 3)			
Virus	País	Lugar	Estado, depart.
Virus Sangassou	Guinea	Región Forestal	Prefectura de N'Zérékoré
No Name Virus (NNV)	EEUU	Arizona, Colorado, Nuevo México y Utah	“4 Esquinas”
NNV Var. Monongahela	EEUU	Pensilvania	Condado Washington
NNV var. New York	EEUU	New York	New York
NNV var. Virus Bayou	EEUU	Louisiana	
Virus Laguna Negra	Paraguay	Dept. Boquerón	Chaco
idem	Bolivia	Dept. Sta. Cruz	Gran Chaco
Virus Rio Mamore (VRM) (sin confirmar en humanos)	Bolivia	Sta. Cruz	idem
	Perú	Loreto	Lima
VRM var. Anajatuba (sin confirmar en humanos)	Brasil	Marañón	Amazonas
Virus Andes	Argentina	Isla Maciel	Prov. B. Aires
		Orán	Salta
		Jujuy	Chaco
		Río Negro	Patagonia norte
		Chubut	Patagonia sur
		Islas Lechiguanas	Prov. Entre Ríos
	Brasil	Araquara, Juquitiba,	Sao Paulo
		Castelo dos Sonhos	Pará
	Bolivia	Bermejo	Tarija
	Chile	Todo el país	Dese desierto de Atacama al extremo austral de la XI Región
	idem var. Chocló	Panamá	Los Santos, Herrera, Coclé y Veraguas
Idem var. Alto Paraguay	Argentina	Santa Fe	Prov. Sta. Fe
Virus Caño Delgadito	Venezuela	Portuguesa, Cojedes, Barinas	Son 3 estados en los Llanos
Virus Black Creek Canal	EEUU	Condado de Dande	Florida
Virus Muleshoe	EEUU	Texas, Gulf Coast, Limestone Canyon	

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, Conley CC, Murphy JP, Hunter RB, et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med.* 1954;16(5):619-28.
2. Outbreak of acute illness--southwestern United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42(22):421-4.
3. 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(1):115-27.
4. Hjelle B, Krolkowski J, Torrez-Martinez N, Chavez-Giles F, Vanner C, Laposata E. Phylogenetically distinct hantavirus implicated in a case of hantavirus pulmonary syndrome in the northeastern United States. *J Med Virol.* 1995;46(1):21-7.
5. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology.* 1996;220(1):223-6.
6. Morzunov SP, Feldmann H, Spiropoulou CF, Semenova VA, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. A newly recognized virus associated with a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome in Louisiana. *J Virol.* 1995;69(3):1980-3.
7. Rollin PE, Ksiazek TG, Elliott LH, Ravkov EV, Martin ML, Morzunov S, et al. Isolation of black creek canal virus, a new hantavirus from *Sigmodon hispidus* in Florida. *J Med Virol.* 1995;46(1):35-9.
8. Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Kitsutani PT, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology.* 2000;277(1):14-9.
9. Frampton JW, Lanser S, Nichols CR. Sin Nombre virus infection in 1959. *Lancet.* 1995;346(8977):781-2.
10. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(14):949-55.
11. Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic, and virologic aspects. *Semin Respir Infect.* 1995;10(4):259-69.
12. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science.* 1993;262(5135):914-7.
13. Chizhikov VE, Spiropoulou CF, Morzunov SP, Monroe MC, Peters CJ, Nichol ST. Complete genetic characterization and analysis of isolation of Sin Nombre virus. *J Virol.* 1995;69(12):8132-6.
14. Hjelle B, Jenison S, Mertz G, Koster F, Foucar K. Emergence of hantaviral disease in the southwestern United States. *West J Med.* 1994;161(5):467-73.
15. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, Yamada T, Nolte K, Zumwalt R, et al. A novel hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the southwestern United States: evolutionary relationships to known hantaviruses. *J Virol.* 1994;68(2):592-6.
16. Zaki SR, Albers RC, Greer PW, Coffield LM, Armstrong LR, Khan AS, et al. Retrospective diagnosis of a 1983 case of fatal hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet.* 1994;343(8904):1037-8.
17. Iowa State U, The Center for Food S, Public H. Hantavirus Disease. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hantaviruspdf.pdf>. Visitada el 7 de mayo de 2026.
18. Bellomo C, Alonso DO, Ricardo T, Coelho R, Kehl S, Periolo N, et al. Emerging hantaviruses in Central Argentina: First case of Hantavirus Pulmonary Syndrome caused by Alto Paraguay virus, and a novel orthohantavirus in *Scaptomyrmys aquaticus* rodent. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(11):e0009842.
19. Casapia M, Mamani E, García MP, Miraval ML, Valencia P, Quino AH, et al. [Hantavirus pulmonary syndrome (Rio Mamore virus) in the Peruvian Amazon region]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(3):390-5.
20. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis.* 1997;3(2):95-104.
21. Schmaljohn CS, Jennings GB, Hay J, Dalrymple JM. Coding strategy of the S genome segment of Hantaan virus. *Virology.* 1986;155(2):633-43.
22. Heinemann P, Schmidt-Chanasit J, Günther S. The N terminus of Andes virus L protein suppresses mRNA and protein expression in mammalian cells. *J Virol.* 2013;87(12):6975-85.
23. Gavrillovskaia IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. beta3 Integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(12):7074-9.
24. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelder LM, Slough MM, Chandran K, Jangra RK. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv Virus Res.* 2019;104:185-224.
25. Jangra RK, Herbert AS, Li R, Jae LT, Kleinfelder LM, Slough MM, et al. Protocadherin-1 is essential for cell entry by New World hantaviruses. *Nature.* 2018;563(7732):559-63.
26. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;451(7181):990-3.
27. Pini N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(5):427-31.
28. Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Müller S, Kehm R, et al. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. *Virus Genes.* 2005;30(2):157-80.
29. Holmes EC, Zhang YZ. The evolution and emergence of hantaviruses. *Curr Opin Virol.* 2015;10:27-33.
30. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al. Uncovering the

- mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(8):539-50.
31. Houck MA, Qin H, Roberts HR. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2001;1(1):75-9.
 32. Yu XJ, Tesh RB. The role of mites in the transmission and maintenance of Hantaan virus (Hantavirus: Bunyaviridae). *J Infect Dis.* 2014;210(11):1693-9.
 33. Goodfellow SM, Nofchissey RA, Ye C, Banther-McConnell JK, Suriyamongkol T, Cook JA, et al. A human pathogenic hantavirus circulates and is shed in taxonomically diverse rodent reservoirs. *PLoS Pathog.* 2025;21(1):e1012849.
 34. Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Niño-southern oscillation. *J Infect Dis.* 2000;181(5):1569-73.
 35. Fulhorst CF, Milazzo ML, Armstrong LR, Childs JE, Rollin PE, Khabbaz R, et al. Hantavirus and arenavirus antibodies in persons with occupational rodent exposure. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):532-8.
 36. Gardner SL, Von Essen S, Berger J, Hjelle B. Low seroprevalence among farmers from Nebraska and vicinity suggests low level of human exposure to sin nombre virus. *J Agromedicine.* 2005;10(1):59-61.
 37. Hofmann J, Ulrich RG, Mehl C, Drewes S, Esser J, Loyer M, et al. Hantavirus Disease Cluster Caused by Seoul Virus, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(1):133-5.
 38. Núñez JJ, Fritz CL, Knust B, Buttke D, Enge B, Novak MG, et al. Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(3):386-93.
 39. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62(6):714-7.
 40. Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, et al. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8):1271-3.
 41. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(4):687-94.
 42. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM, Iglesias AA, et al. "Super-Spreaders" and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2230-41.
 43. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology.* 1998;241(2):323-30.
 44. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Henríquez C, Vera-Otárola J, Vergara MJ, et al. Mother-to-Child Transmission of Andes Virus through Breast Milk, Chile(1). *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1885-8.
 45. Pai RK, Bharadwaj M, Levy H, Overturf G, Goade D, Wortman IA, et al. Absence of infection in a neonate after possible exposure to sin nombre hantavirus in breast milk. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1577-9.
 46. Lloyd G, Jones N. Infection of laboratory workers with hantavirus acquired from immunocytomas propagated in laboratory rats. *J Infect.* 1986;12(2):117-25.
 47. Afzal S, Ali L, Batool A, Afzal M, Kanwal N, Hassan M, et al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1233433.
 48. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e371-e82.
 49. Wang Q, Yue M, Yao P, Zhu C, Ai L, Hu D, et al. Epidemic Trend and Molecular Evolution of HV Family in the Main Hantavirus Epidemic Areas From 2004 to 2016, in P.R. China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:584814.
 50. Guo J, Semenza JC, Ecke F, Rizzoli A, Dagostin F, Ulrich RG, et al. A pan-European assessment of multi-sector drivers of human hantavirus risk: climate, biodiversity, and socio-economic factors as key determinants. *Environ Res.* 2026;298:124282.
 51. Lupuşoru G, Andronesi AG, Lupuşoru M, Ailincăi I, Sfeatu R, Văcăroiu I, et al. Hantavirus infections in the South-Eastern European countries: A study of two cases and literature review. *Exp Ther Med.* 2023;26(3):430.
 52. Hiltbrunner M, Heckel G. Assessing Genome-Wide Diversity in European Hantaviruses through Sequence Capture from Natural Host Samples. *Viruses.* 2020;12(7).
 53. Filippone C, Castel G, Murri S, Ermonval M, Korva M, Avšič-Županc T, et al. Revisiting the genetic diversity of emerging hantaviruses circulating in Europe using a pan-viral resequencing microarray. *Sci Rep.* 2019;9(1):12404.
 54. Ling J, Verner-Carlsson J, Eriksson P, Plyusnina A, Löhmus M, Järhult JD, et al. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe. *J Med Virol.* 2019;91(5):724-30.
 55. Gizzi M, Delaere B, Weynand B, Clement J, Maes P, Vergote V, et al. Another case of "European hantavirus pulmonary syndrome" with severe lung, prior to kidney, involvement, and diagnosed by viral inclusions in lung macrophages. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(10):1341-5.
 56. Klempa B, Radosa L, Kruger DH. The broad spectrum of hantaviruses and their hosts in Central Europe. *Acta Virol.* 2013;57(2):130-7.
 57. Centers for Disease Control. Reported cases of hantavirus Disease. Disponible en https://www.cdc.gov/hantavirus/data-research/cases/index.html?utm_source=chatgpt.com. 2026; Buscado el 7 de mayo de 2026.
 58. Public Health Agency of C. Hantaviruses.
 59. Centers for Disease C, Prevention. International HPS Cases.
 60. Matheus S, Kallel H, Mayence C, Bremand L, Houcke S, Rousset D, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Maripa Virus in

- French Guiana, 2008-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1722-5.
61. de Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, D'Andrea PS, Bonvicino CR, de Lemos ER. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil. *Viruses*. 2014;6(5):1929-73.
 62. de Oliveira SV, Escobar LE, Peterson AT, Gurgel-Gonçalves R. Potential geographic distribution of hantavirus reservoirs in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(12):e85137.
 63. Smadel JE. Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health Nations Health*. 1953;43(10):1327-30.
 64. LeDuc JW, Antoniadou A, Siamopoulos K. Epidemiological investigations following an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *Am J Trop Med Hyg*. 1986;35(3):654-9.
 65. Gligic A, Stojanovic R, Obradovic M, Hlaca D, Dimkovic N, Diglisic G, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: epidemiologic and epizootiologic features of a nationwide outbreak in 1989. *Eur J Epidemiol*. 1992;8(6):816-25.
 66. Clement J, van Ranst M. [Hantavirus infections in Belgium]. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 1999;61(6):701-17; discussion 18-9.
 67. Clement J, Underwood P, Ward D, Pilaski J, LeDuc J. Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. *Lancet*. 1996;347(8997):336.
 68. Update: hantavirus pulmonary syndrome--United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993;42(42):816-20.
 69. Cantoni G, Lazaro M, Resa A, Arellano O, Amestoy AM, De Bunder S, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39(4):191-6.
 70. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(2):171-4.
 71. 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(3):274-82.
 72. Heyman P, Vervoort T, Colson P, Chu YK, Avsic-Zupanc T, Lundkvist A. A major outbreak of hantavirus infection in Belgium in 1995 and 1996. *Epidemiol Infect*. 1999;122(3):447-53.
 73. Bayard V, Kitsutani PT, Barria EO, Ruedas LA, Tinnin DS, Muñoz C, et al. Outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Los Santos, Panama, 1999-2000. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(9):1635-42.
 74. Essbauer S, Schmidt J, Conraths FJ, Friedrich R, Koch J, Hautmann W, et al. A new Puumala hantavirus subtype in rodents associated with an outbreak of Nephropathia epidemica in South-East Germany in 2004. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1333-44.
 75. Pettersson L, Boman J, Juto P, Evander M, Ahlm C. Outbreak of Puumala virus infection, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):808-10.
 76. Dzagurova TK, Klempa B, Tkachenko EA, Slyusareva GP, Morozov VG, Auste B, et al. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus infection outbreak in the European part of Russia. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4029-36.
 77. Terças AC, Atanaka dos Santos M, Pignatti MG, Espinosa MM, Via AV, Menegatti JA. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak, Brazil, December 2009-January 2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1824-7.
 78. Ma C, Wang Z, Li S, Xing Y, Wu R, Wei J, et al. Analysis of an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in college students in Xi'an, China. *Viruses*. 2014;6(2):507-15.
 79. Vilibic-Cavlek T, Furic A, Barbic L, Tabain I, Stevanovic V, Mlinaric-Galinovic G. Clinical and virological characteristics of hantavirus infections in a 2014 Croatian outbreak. *J Infect Dev Ctries*. 2017;11(1):73-80.
 80. Çelebi G, Öztoprak N, Öktem İ MA, Heyman P, Lundkvist Å, Wahlström M, et al. Dynamics of Puumala hantavirus outbreak in Black Sea Region, Turkey. *Zoonoses Public Health*. 2019;66(7):783-97.
 81. Knust B, Brown S, de St Maurice A, Whitmer S, Koske SE, Ervin E, et al. Seoul Virus Infection and Spread in United States Home-Based Ratties: Rat and Human Testing Results From a Multistate Outbreak Investigation. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1311-9.
 82. Brun A, Greusard M, Reynes JM, Grenier M, Barmoulid J, Giraudoux P, et al. Description of an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in the southern Jura Mountains, France, in 2021. *Infect Dis Now*. 2023;53(4):104639.
 83. Rončević Filipović M, Trobonjača Z, Cekinović Grbeša Đ, Filipović M, Kukuljan M, Mršić E, et al. Outbreak of hantavirus disease caused by Puumala virus, Croatia, 2021. *Euro Surveill*. 2025;30(3).
 84. Mora-Rillo M, Gupta N, Gkrania-Klotsas E, Drexler JF, Jokelainen P, Tsiodras S, et al. Andes hantavirus outbreak on a cruise ship - an ESCMID Emerging Infections Subcommittee (EIS) rapid assessment. *Clin Microbiol Infect*. 2026.
 85. Gegúndez MI, Saz JV, Alves MJ, Merino FJ, Filipe AR, Beltrán M. [Hantavirus infection in Spain: seroepidemiologic study in the province of Soria]. *Med Clin (Barc)*. 1996;106(4):131-3.
 86. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Alves MJ, Beltrán M. Serological study of hantavirus in man in the Autonomous Community of Madrid, Spain. *J Med Microbiol*. 2002;51(10):861-5.
 87. Lledó L, Gegúndez MI, Ledesma J, Domingo C, González R, Romanyk J, et al. Prevalence of anti-hantavirus antibodies in patients with hypertransaminemia in Madrid (Spain). *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):371-5.
 88. Sanfeliu I, Noguerras MM, Gegúndez MI, Segura F, Lledó L, Font B, et al. Seroepidemiological survey of hantavirus infection in healthy people in Vallès Occidental, Barcelona. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(6):697-700.
 89. Lledó L, Giménez-Pardo C, Gegúndez MI. Screening of Forestry Workers in Guadala-

- jara Province (Spain) for Antibodies to Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Hantavirus, Rickettsia spp. and Borrelia burgdorferi. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22).
90. Lledó L, Serrano JL, Giménez-Pardo C, Gegúndez I. Wild Red Foxes (*Vulpes vulpes*) as Sentinels of Rodent-Borne Hantavirus and Lymphocytic Choriomeningitis Virus in the Province of Soria, Northern Spain. *J Wildl Dis*. 2020;56(3):658-61.
 91. Herrero-Cófreces S, Mougeot F, Sironen T, Meyer H, Rodríguez-Pastor R, Luque-Larena JJ. Viral Zoonoses in Small Wild Mammals and Detection of Hantavirus, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(6):1294-6.
 92. Gu SH, Miñarro M, Feliu C, Hugot JP, Forrester NL, Weaver SC, et al. Multiple Lineages of Hantaviruses Harbored by the Iberian Mole (*Talpa occidentalis*) in Spain. *Viruses*. 2023;15(6).
 93. Reinoso JA, de la Rubia FJ. Spatial spread of the Hantavirus infection. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2015;91(3):032703.
 94. Segura F, López T, Sanfeliu I, Ponz E, Gejundez MI, Lledó L, et al. [A new case of hantavirus disease in Spain?]. *Rev Clin Esp*. 2002;202(3):181.
 95. Rodríguez Hernández JA, Vaqué Rafart J, Gurri Glass GE. [Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantavirus]. *Med Clin (Barc)*. 1995;105(2):62-7.
 96. López Montes A, Pérez Martínez J, Lorenzo I, Blanch JJ, de Ory F, Gómez Roldán C, et al. [Nephropathia caused by hantavirus puumala: a case report]. *Nefrología*. 2005;25(2):195-9.
 97. Sulleiro E, Aznar ML, Serre-Delcor N, Salvador F, Sanchez-Montalvá A, Espasa M, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Traveler Returning from Nepal to Spain. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(1):150-3.
 98. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. *J Clin Virol*. 2015;64:128-36.
 99. Cosgriff TM. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):97-107.
 100. Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 4:S864-76.
 101. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):653-61.
 102. Mustonen J, Strandin T, Tietäväinen J, Pörsti I, Mäkelä S, Vaheri A. Hantavirus Research in Finland. *Viruses*. 2024;16(10).
 103. Mustonen J, Henttonen H, Vaheri A. Hantavirus Infections among Military Forces. *Mil Med*. 2024;189(3-4):551-5.
 104. Mustonen J, Vapalahti O, Henttonen H, Pasternack A, Vaheri A. Epidemiology of hantavirus infections in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(11):2729-31.
 105. Mustonen J, Outinen T, Laine O, Pörsti I, Vaheri A, Mäkelä S. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(5):321-32.
 106. Papadimitriou M. Hantavirus nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(3):887-902.
 107. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthöfer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;78(1):47-55.
 108. Temonen M, Lankinen H, Vapalahti O, Ronni T, Julkunen I, Vaheri A. Effect of interferon-alpha and cell differentiation on Puumala virus infection in human monocyte/macrophages. *Virology*. 1995;206(1):8-15.
 109. Mäkelä S, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Koivisto AM, Vaheri A, et al. Urinary excretion of interleukin-6 correlates with proteinuria in acute Puumala hantavirus-induced nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):809-16.
 110. Mäkelä S, Mustonen J, Vapalahti O, et al. Human leukocyte antigen-B8-DR3 is a more important risk factor for severe Puumala hantavirus infection than the tumor necrosis factor-alpha(-308) G/A polymorphism. *J Infect Dis*. 2002;186(6):843-6.
 111. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scand J Immunol*. 1998;47(3):277-9.
 112. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol*. 1994;41(3):121-6.
 113. Strandin T, Mäkelä S, Mustonen J, Vaheri A. Neutrophil Activation in Acute Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Is Mediated by Hantavirus-Infected Microvascular Endothelial Cells. *Front Immunol*. 2018;9:2098.
 114. Heiske A, Anheier B, Pilaski J, Klenk HD, Gröne HJ, Feldmann H. Polymerase chain reaction detection of Puumala virus RNA in formaldehyde-fixed biopsy material. *Kidney Int*. 1999;55(5):2062-9.
 115. Gnemmi V, Verine J, Vrigneaud L, Glowacki F, Ratsimbazafy A, Copin MC, et al. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. *Hum Pathol*. 2015;46(6):827-35.
 116. Nussbag C, Stütz A, Hägele S, Speer C, Kälble F, Eckert C, et al. Glomerular filtration barrier dysfunction in a self-limiting, RNA virus-induced glomerulopathy resembles findings in idiopathic nephrotic syndromes. *Sci Rep*. 2020;10(1):19117.
 117. Boehlke C, Hartleben B, Huber TB, Hopfer H, Walz G, Neumann-Haefelin E. Hantavirus infection with severe proteinuria and podocyte foot-process effacement. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):452-6.
 118. Miettinen M, Mäkelä S, Haapala M, Helanterä A, Helin H, Vanttinen T, et al. Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients. *Clin Nephrol*. 2011;75(6):550-6.
 119. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Hurme MA, Kööbi T, et al. The severity of acute Puumala hantavirus infection

- does not predict the long-term outcome of patients. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(2):c89-94.
120. Settergren B. Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(2):125-32.
 121. Tietäväinen J, Mäkelä S, Huhtala H, Pörsti IH, Strandin T, Vaheri A, et al. The Clinical Presentation of Puumala Hantavirus Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Is Related to Plasma Glucose Concentration. *Viruses.* 2021;13(6).
 122. Puljiz I, Kuzman I, Markotić A, Turcinov D, Matić M, Makek N. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(8):594-8.
 123. Makela S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, Groundstroem K, Harmoinen A, Huhtala H, et al. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):57-62.
 124. Markotić A, Nichol ST, Kuzman I, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Gagro A, et al. Characteristics of Puumala and Dobrava infections in Croatia. *J Med Virol.* 2002;66(4):542-51.
 125. Hukić M, Valjevac A, Tulumovic D, Numanovic F, Heyman P. Pathogenicity and virulence of the present hantaviruses in Bosnia and Herzegovina: the impact on renal function. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(3):381-5.
 126. Hukić M, Muzaferović S, Tulumović D, Calkić L, Sabović S, Karakas S, et al. [Puumala and Dobrava viruses in the northeastern and central regions of Bosnia]. *Acta Med Croatica.* 2003;57(5):373-80.
 127. Takeuchi T, Yamamoto T, Itoh M, Tsukada K, Yasue N, Lee HW. Clinical studies on hemorrhagic fever with renal syndrome found in Nagoya City University Medical School. *Kidney Int Suppl.* 1991;35:S84-7.
 128. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Kööbi T, Vaheri AI, et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2006;69(11):2043-8.
 129. Lähdevirta J, Collan Y, Jokinen EJ, Hiltunen R. Renal sequelae to nephropathia epidemica. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86(4):265-71.
 130. Armien B, Pascale JM, Munoz C, Lee SJ, Choi KL, Avila M, et al. Incidence rate for hantavirus infections without pulmonary syndrome, Panama. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1936-9.
 131. Alonso DO, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. *J Med Virol.* 2019;91(7):1173-81.
 132. MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE. Hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(7):1195-201.
 133. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henriquez C, Marco C, Angulo J, Barrera A, et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):775-82.
 134. Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest.* 2001;120(2):548-54.
 135. Noack D, Goeijenbier M, Reusken C, Koopmans MPG, Rockx BHG. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:399.
 136. Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, Scholz L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(11):1438-43.
 137. Passaro DJ, Shieh WJ, Hacker JK, Fritz CL, Hogan SR, Fischer M, et al. Predominant kidney involvement in a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome caused by Sin Nombre virus. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):263-4.
 138. Pergam SA, Schmidt DW, Nofchissey RA, Hunt WC, Harford AH, Goade DE. Potential renal sequelae in survivors of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(2):279-85.
 139. Sotomayor PV, Olea NA, Labraña AM, Castillo HC, Ortega RC, Riquelme OR, et al. [Diagnosis and treatment of cardiopulmonary hantavirus syndrome: Chile-2007]. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26(1):68-86.
 140. Gracia F, Armien B, Simpson SQ, Munoz C, Broce C, Pascale JM, et al. Convalescent pulmonary dysfunction following hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. *Lung.* 2010;188(5):387-91.
 141. Valenzuela G, Barahona K, Rojas C, Barrera A, Henríquez C, Martínez-Valdebenito C, et al. Beyond ECMO Survival: Long-Term Symptom Burden and Quality-of-Life Impairment in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Survivors. *Viruses.* 2025;17(9).
 142. Alexeyev OA, Baranov BA. Puumala virus infection without signs of renal involvement. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(4):525-7.
 143. van Ypersele de Strihou C, van der Groen G, Desmyter J. Hantavirus nephropathy in Western Europe: ubiquity of hemorrhagic fevers with renal syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1986;15:143-72.
 144. Dusek J, Pejcoch M, Kolsky A, Seeman T, Nemeč V, Stejskal J, et al. Mild course of Puumala nephropathy in children in an area with sporadic occurrence Hantavirus infection. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(12):1889-92.
 145. Ferluga D, Vizjak A. Hantavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1653-8.
 146. Demeester R, Bottieau E, Van Esbroeck M, Pourkarim MR, Maes P, Clement J. Hantavirus nephropathy as a pseudo-import pathology from Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(1):59-62.
 147. Murray KO, Fischer RS, Chavarria D, Duttman C, Garcia MN, Gorchakov R, et al. Mesoamerican nephropathy: a neglected tropical disease with an infectious etiology? *Microbes Infect.* 2015;17(10):671-5.
 148. Armien B, Muñoz C, Cedeño H, Salazar JR, Salinas TP, González P, et al. Hantavirus in Panama: Twenty Years of Epidemiological Surveillance Experience. *Viruses.* 2023;15(6).

149. Salinas TP, Garrido JL, Salazar JR, Gonzalez P, Zambrano N, Fuentes-Villalobos F, et al. Cytokine Profiles and Antibody Response Associated to Choclo Orthohantavirus Infection. *Front Immunol.* 2021;12:603228.
150. Armien B, Pascale JM, Muñoz C, Mariñas J, Núñez H, Herrera M, et al. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):489-94.
151. Armien B, Pascale JM, Bayard V, Munoz C, Mosca I, Guerrero G, et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(6):682-7.
152. Santini M, Ljubić J, Šoštar N, Vilibić-Čavlek T, Bogdanić M, Zakotnik S, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Puumala Orthohantavirus-A Case Report and Literature Review. *Microorganisms.* 2023;11(12).
153. Vollmar P, Lubnow M, Simon M, Müller T, Bergler T, Alois P, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. *J Clin Virol.* 2016;84:42-7.
154. Rasmuson J, Lindqvist P, Sörensen K, Hedström M, Blomberg A, Ahlm C. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2013;13:501.
155. Caramello P, Canta F, Bonino L, Moiraghi C, Navone F, Lipani F, et al. Puumala virus pulmonary syndrome in a Romanian immigrant. *J Travel Med.* 2002;9(6):326-9.
156. Rasmuson J, Andersson C, Norrman E, Haney M, Evander M, Ahlm C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(5):685-90.
157. Clement J, McKenna P, Colson P, Damoiseaux P, Penalba C, Halin P, et al. Hantavirus epidemic in Europe, 1993. *Lancet.* 1994;343(8889):114.
158. Hjelle B, Goade D, Torrez-Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency, and myositis associated with infection by Bayou hantavirus. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):495-500.
159. Khan AS, Gaviria M, Rollin PE, Hlady WG, Ksiazek TG, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Florida: association with the newly identified Black Creek Canal virus. *Am J Med.* 1996;100(1):46-8.
160. Knust B, Rollin PE. Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus infections, United States. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(12):1934-7.
161. Nafeev AA, Popovskii VV, Klimova LV, Karbysheva AF. [Hemorrhagic fever with renal syndrome coursing with neurologic symptomatology]. *Klin Med (Mosk).* 2008;86(3):70-2.
162. Cerar D, Avsic-Zupanc T, Jereb M, Strle F. Case report: severe neurological manifestation of Dobrava hantavirus infection. *J Med Virol.* 2007;79(12):1841-3.
163. Wichmann D, Gröne HJ, Frese M, Pavlovic J, Anheier B, Haller O, et al. Hantaan virus infection causes an acute neurological disease that is fatal in adult laboratory mice. *J Virol.* 2002;76(17):8890-9.
164. Schwab S, Lissmann S, Schäfer N, Isaak A, Klingmüller D, Attenberger U, et al. When polyuria does not stop: a case report on an unusual complication of hantavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):713.
165. Partanen T, Koivikko M, Leisti P, Salmela P, Pääkkö E, Karttunen A, et al. Long-term hormonal follow-up after human Puumala hantavirus infection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):85-91.
166. Sarıgül N, Hofmann J, Canpolat AT, Türk A, Ettinger J, Atmaca D, et al. Dobrava hantavirus infection complicated by panhypopituitarism, Istanbul, Turkey, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(7):1180-3.
167. Mäkelä S, Jaatinen P, Miettinen M, Salmi J, Ala-Houhala I, Huhtala H, et al. Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(6):705-13.
168. Jost C, Krause R, Graninger W, Weber K. Transient hypopituitarism in a patient with nephropathia epidemica. *BMJ Case Rep.* 2009;2009.
169. Hautala T, Mähönen SM, Sironen T, Hautala N, Pääkkö E, Karttunen A, et al. Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. *Ann Med.* 2010;42(5):344-51.
170. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, Pääkkö E, Särkioja T, Salmela PI, et al. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala Virus Infection: Magnetic Resonance Imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):96-101.
171. Krumm P, Zitzelsberger T, Gawaz M, Greulich S. Young patient with hantavirus-induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):15.
172. Saggiaro FP, Rossi MA, Duarte MI, Martin CC, Alves VA, Moreli ML, et al. Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis.* 2007;195(10):1541-9.
173. Xie D, Xu W, Xian Y, Yuan X, Huang Z, You J, et al. Rare case of intracranial hemorrhage associated with seoul virus infection diagnosed by metagenomic next-generation sequencing. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(2):e23616.
174. Lo SH, Chen PT, Yu WJ, Hsieh KS, Chen TC. Case Report: Spinal Subarachnoid Hemorrhage: A Rare Complication of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(4):1432-4.
175. Mocanu A, Cajvan AM, Lazaruc TI, Lupu VV, Florescu L, Lupu A, et al. Hantavirus Infection in Children-A Pilot Study of Single Regional Center. *Viruses.* 2023;15(4).
176. Terças-Trettel ACP, Melo AVG, Bonilha SMF, Moraes JM, Oliveira RC, Guterres A, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in children: case report and case series from an endemic area of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e65.
177. Echterdiek F, Kitterer D, Alscher MD, Schwenger V, Ruckebrod B, Bald M, et al. Clinical

- course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in Germany-analysis of 317 patients. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(7):1247-52.
178. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhmetov AA, Balovneva MV, Klempa B, Kruger DH. Severe hantavirus disease in children. *J Clin Virol.* 2018;101:66-8.
 179. Ferrés M, Vial P. Hantavirus infection in children. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(1):70-5.
 180. Pini NC, Resa A, del Jesús Laime G, Lecot G, Ksiazek TG, Levis S, et al. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(1):85-7.
 181. Yoo KH, Choi Y. Haemorrhagic fever with renal syndrome in Korean children. *Korean Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol.* 1994;8(5):540-4.
 182. Yang X, Yu C, Chen Y, Nian B, Chai M, Maimaiti D, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Complicated by Acute Pancreatitis, High Intraocular Pressure, and Pulmonary Involvement: a Case Report. *Infect Drug Resist.* 2024;17:1919-25.
 183. Hautala N, Partanen T, Kubin AM, Kauma H, Hautala T. Central Nervous System and Ocular Manifestations in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses.* 2021;13(6).
 184. Ranjan R, Ranjan S. Ocular Pathology: Role of Emerging Viruses in the Asia-Pacific Region-A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2014;3(5):299-307.
 185. Hautala N, Kauma H, Rajaniemi SM, Sironen T, Vapalahti O, Pääkkö E, et al. Signs of general inflammation and kidney function are associated with the ocular features of acute Puumala hantavirus infection. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(12):956-62.
 186. Hautala N, Kauma H, Vapalahti O, Mähönen SM, Vainio O, Vaheri A, et al. Prospective study on ocular findings in acute Puumala hantavirus infection in hospitalised patients. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(4):559-62.
 187. Mehta S, Jiandani P. Ocular features of hantavirus infection. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(5):378-80.
 188. Kontkanen MI, Puustjärvi TJ, Lähdevirta JK. Intraocular pressure changes in nephropathia epidemica. A prospective study of 37 patients with acute systemic Puumala virus infection. *Ophthalmology.* 1995;102(12):1813-7.
 189. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis.* 2000;182(1):43-8.
 190. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52(2):117-23.
 191. Hjelle B. Hantavirus pulmonary syndrome. In: *Laboratory Diagnosis of Viral Infections*, Lennette EH, Smith TF (Eds), Marcel Decker, New York . . 1999:Hjelle B.
 192. Lee HW. Korean hemorrhagic fever. *Prog Med Virol.* 1982;28:96-113.
 193. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, Stenlund H, Avsic-Zupanc T, Hjelle B, et al. Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes. *J Clin Microbiol.* 1997;35(5):1122-30.
 194. Kallio-Kokko H, Lundkvist A, Plyusnin A, Avsic-Zupanc T, Vaheri A, Vapalahti O. Antigenic properties and diagnostic potential of recombinant dobrava virus nucleocapsid protein. *J Med Virol.* 2000;61(2):266-74.
 195. Sjölander KB, Elgh F, Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Häggglund M, Palmcrantz V, et al. Evaluation of serological methods for diagnosis of Puumala hantavirus infection (nephropathia epidemica). *J Clin Microbiol.* 1997;35(12):3264-8.
 196. Vapalahti O, Kallio-Kokko H, Närvänen A, Julkunen I, Lundkvist A, Plyusnin A, et al. Human B-cell epitopes of Puumala virus nucleocapsid protein, the major antigen in early serological response. *J Med Virol.* 1995;46(4):293-303.
 197. Padula PJ, Rossi CM, Valle MOD, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol.* 2000;49(2):149-55.
 198. Tortosa F, Perre F, Tognetti C, Lossetti L, Carrasco G, Guaresti G, et al. Seroprevalence of hantavirus infection in non-epidemic settings over four decades: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24(1):2553.
 199. 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(3):438-44.
 200. Duggan JM. Prevalence of Seoul hantavirus in UK wild rats: an emerging public health problem? *Vet Rec.* 2019;184(17):523-4.
 201. Duggan JM, Close R, McCann L, Wright D, Keys M, McCarthy N, et al. A seroprevalence study to determine the frequency of hantavirus infection in people exposed to wild and pet fancy rats in England. *Epidemiol Infect.* 2017;145(12):2458-65.
 202. Yoshimatsu K, Arikawa J. Serological diagnosis with recombinant N antigen for hantavirus infection. *Virus Res.* 2014;187:77-83.
 203. Yoshimatsu K, Arikawa J. Antigenic properties of N protein of hantavirus. *Viruses.* 2014;6(8):3097-109.
 204. Pettersson L, Rasmuson J, Andersson C, Ahlm C, Evander M. Hantavirus-specific IgA in saliva and viral antigen in the parotid gland in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Med Virol.* 2011;83(5):864-70.
 205. Godoy P, Marsac D, Stefas E, Ferrer P, Tischler ND, Pino K, et al. Andes virus antigens are shed in urine of patients with acute hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Virol.* 2009;83(10):5046-55.
 206. Wang CY, Zhang HH, Yu SL, Zhu CB. Detection of circulating antigen with a MAb-based sand-

- wich-ELISA and its comparison with specific IgM detection in sera of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Hybridoma (Larchmt)*. 2007;26(1):42-5.
207. Heider H, Ziaja B, Priemer C, Lundkvist A, Neyts J, Krüger DH, et al. A chemiluminescence detection method of hantaviral antigens in neutralisation assays and inhibitor studies. *J Virol Methods*. 2001;96(1):17-23.
208. Morii M, Yoshimatsu K, Arikawa J, Zhou G, Kariwa H, Takashima I. Antigenic characterization of Hantaan and Seoul virus nucleocapsid proteins expressed by recombinant baculovirus: application of a truncated protein, lacking an antigenic region common to the two viruses, as a serotyping antigen. *J Clin Microbiol*. 1998;36(9):2514-21.
209. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, Wadell G, Juto P. A major antigenic domain for the human humoral response to Puumala virus nucleocapsid protein is located at the amino-terminus. *J Virol Methods*. 1996;59(1-2):161-72.
210. Green W, Feddersen R, Yousef O, Behr M, Smith K, Nestler J, et al. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. *J Infect Dis*. 1998;177(6):1696-700.
211. Saksida A, Duh D, Korva M, Avsic-Zupanc T. Dobrava virus RNA load in patients who have hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 2008;197(5):681-5.
212. Ferres M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1563-71.
213. Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):943-51.
214. Lagerqvist N, Hagström Å, Lundahl M, Nilsson E, Juremalm M, Larsson I, et al. Molecular Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus. *J Clin Microbiol*. 2016;54(5):1335-9.
215. Hjelle B, Tórréz-Martínez N, Koster FT, Jay M, Ascher MS, Brown T, et al. Epidemiologic linkage of rodent and human hantavirus genomic sequences in case investigations of hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis*. 1996;173(4):781-6.
216. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1978;137(3):298-308.
217. Kariwa H, Arikawa J, Takashima I, Isegawa Y, Yamanishi K, Hashimoto N. Enhancement of infectivity of hantavirus in cell culture by centrifugation. *J Virol Methods*. 1994;49(2):235-44.
218. Lundkvist A, Cheng Y, Sjölander KB, Niklasson B, Vaheri A, Plyusnin A. Cell culture adaptation of Puumala hantavirus changes the infectivity for its natural reservoir, *Clethrionomys glareolus*, and leads to accumulation of mutants with altered genomic RNA S segment. *J Virol*. 1997;71(12):9515-23.
219. Nemirov K, Lundkvist A, Vaheri A, Plyusnin A. Adaptation of Puumala hantavirus to cell culture is associated with point mutations in the coding region of the L segment and in the noncoding regions of the S segment. *J Virol*. 2003;77(16):8793-800.
220. Plyusnina A, Plyusnin A. Recombinant Tula hantavirus shows reduced fitness but is able to survive in the presence of a parental virus: analysis of consecutive passages in a cell culture. *Virol J*. 2005;2:12.
221. Schmidt J, Jandrig B, Klempa B, Yoshimatsu K, Arikawa J, Meisel H, et al. Nucleocapsid protein of cell culture-adapted Seoul virus strain 80-39: analysis of its encoding sequence, expression in yeast and immuno-reactivity. *Virus Genes*. 2005;30(1):37-48.
222. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PF, Rosa ES, Maiztegui JI. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(4):810-5.
223. Antoniadis A, Grekas D, Rossi CA, LeDuc JW. Isolation of a hantavirus from a severely ill patient with hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *J Infect Dis*. 1987;156(6):1010-3.
224. Elliott LH, Ksiazek TG, Rollin PE, Spiropoulou CF, Morzunov S, Monroe M, et al. Isolation of the causative agent of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;51(1):102-8.
225. Schmaljohn AL, Li D, Negley DL, Bressler DS, Turell MJ, Korch GW, et al. Isolation and initial characterization of a newfound hantavirus from California. *Virology*. 1995;206(2):963-72.
226. Lundkvist A, Wiger D, Hörling J, Sjölander KB, Plyusnina A, Mehl R, et al. Isolation and characterization of Puumala hantavirus from Norway: evidence for a distinct phylogenetic sublineage. *J Gen Virol*. 1998;79 (Pt 11):2603-14.
227. Vulin J, Murri S, Madrières S, Galan M, Tatard C, Piry S, et al. Isolation and Genetic Characterization of Puumala Orthohantavirus Strains from France. *Pathogens*. 2021;10(3).
228. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, Simpson SQ, Levy H, Hallin GW, et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 1998;26(2):409-14.
229. Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, Pett SB, Crandall C, Milligan K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(6):1334-40.
230. Cornejo R, Ugalde D, Llanos O, Bisbal P, De la Barrera L, Romero C, et al. Prone Position Ventilation Used during a Transfer as a Bridge to Ecmo Therapy in Hantavirus-Induced Severe Cardiopulmonary Syndrome. *Case Rep Crit Care*. 2013;2013:415851.
231. Ulloa-Morrison R, Pavez N, Parra E, Lopez R, Mondaca R, Fernandez P, et al. Critical care management of hantavirus cardiopulmonary syndrome. A narrative review. *J Crit Care*. 2024;84:154867.
232. Dara SI, Albright RC, Peters SG. Acute sin nombre hantavirus infection complicated by renal failure requiring hemodialysis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(5):703-4.

233. Geladari V, Sarafidis PA, Alexandrou ME, Faitatzidou D, Nikolaidou C, Stangou M, et al. A patient with dialysis-dependent acute kidney injury due to hantavirus complicated with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nephrol Case Stud.* 2022;10:64-70.
234. Rista E, Pilaca A, Akshija I, Rama A, Harja E, Puca E, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Albania. Focus on predictors of acute kidney injury in HFRS. *J Clin Virol.* 2017;91:25-30.
235. Vaheiri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol.* 2013;23(1):35-49.
236. Kim S, Sung SH, An HR, Jun YH, Yu M, Ryu DR, et al. A case report of crescentic glomerulonephritis associated with Hantaan virus infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2790-2.
237. Novo R, Gagnadoux MF, Le Guenno Y, Gubler MC, Niaudet P, Guyot C, et al. Chronic renal failure after Puumala virus infection. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):934-5.
238. van Ypersele de Strihou C, Méry JP. Hantavirus-related acute interstitial nephritis in western Europe. Expansion of a world-wide zoonosis. *Q J Med.* 1989;73(270):941-50.
239. Martinuč Bergoč M, Lindič J, Kovač D, Ferluga D, Pajek J. Successful treatment of severe hantavirus nephritis with corticosteroids: a case report and literature review. *Ther Apher Dial.* 2013;17(4):402-6.
240. Easterbrook JD, Klein SL. Corticosteroids modulate Seoul virus infection, regulatory T-cell responses and matrix metalloprotease 9 expression in male, but not female, Norway rats. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 11):2723-30.
241. Seitsonen E, Hynninen M, Kolho E, Kallio-Kokko H, Pettilä V. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(4):261-6.
242. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U. Severe thrombocytopenia and response to corticosteroids in a case of nephropathia epidemica. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(1):116-20.
243. Kyriakidis I, Papa A. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Virus Res.* 2013;175(1):91-4.
244. Taylor SL, Krempel RL, Schmaljohn CS. Inhibition of TNF- α -induced activation of NF- κ B by hantavirus nucleocapsid proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1171 Suppl 1:E86-93.
245. Strandin T, Hepojoki J, Wang H, Vaheiri A, Lankinen H. Hantaviruses and TNF- α act synergistically to induce ERK1/2 inactivation in Vero E6 cells. *Virol J.* 2008;5:110.
246. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1996;173(1):38-43.
247. Alkharsah KR. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
248. Wang W, Zhang Y, Li Y, Pan L, Bai L, Zhuang Y, et al. Dysregulation of the β 3 integrin-VEGFR2 complex in Hantaan virus-directed hyperpermeability upon treatment with VEGF. *Arch Virol.* 2012;157(6):1051-61.
249. Gavrilovskaya I, Gorbunova E, Koster F, Mackow E. Elevated VEGF Levels in Pulmonary Edema Fluid and PBMCs from Patients with Acute Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Adv Virol.* 2012;2012:674360.
250. Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, Mackow ER. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability. *J Virol.* 2011;85(5):2296-303.
251. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991;164(6):1119-27.
252. Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, da Costa VG. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. *Virusdisease.* 2014;25(3):385-9.
253. Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Lombardi VC, Morzunov SP, Reis HJ, Palotás A, et al. Andes-virus-induced cytokine storm is partially suppressed by ribavirin. *Antivir Ther.* 2013;18(4):575-84.
254. Safronetz D, Haddock E, Feldmann F, Ebihara H, Feldmann H. In vitro and in vivo activity of ribavirin against Andes virus infection. *PLoS One.* 2011;6(8):e23560.
255. Marcus KA, Johann-Liang R, Powers JH. Ribavirin trials and hantavirus--what we should not conclude. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1550-1.
256. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjellev B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1307-13.
257. Murphy ME, Kariwa H, Mizutani T, Tanabe H, Yoshimatsu K, Arikawa J, et al. Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. *J Vet Med Sci.* 2001;63(6):637-45.
258. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, Jolson HM, Khan AS, Ksiazek TG, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antivir Ther.* 1999;4(4):211-9.
259. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, et al. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther.* 2015;20(4):377-86.
260. Hooper JW, Ferro AM, Wahl-Jensen V. Immune serum produced by DNA vaccination protects hamsters against lethal respiratory challenge with Andes virus. *J Virol.* 2008;82(3):1332-8.
261. Brocato RL, Wu H, Kwilas SA, Principe LM, Josleyn M, Shamblin J, et al. Preclinical evaluation of a fully human, quadrivalent-hantavirus poly-

- nal antibody derived from a non-human source. *mBio*. 2024;15(10):e0160024.
262. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses*. 2019;11(7).
263. Trialsgov C. Hantavirus. Disponible en 113Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, et al High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial *Clin Infect Dis* 2013; 57:943 Acceso el 11 de mayo de 2026. 2026.
264. Buys KK, Jung KH, Smee DF, Furuta Y, Gowen BB. Maporal virus as a surrogate for pathogenic New World hantaviruses and its inhibition by favipiravir. *Antivir Chem Chemother*. 2011;21(5):193-200.
265. Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, Furuta Y, Feldmann H, Gowen BB. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4673-80.
266. Smyk JM, Majewska A. Favipiravir in the Battle with Respiratory Viruses. *Mini Rev Med Chem*. 2022;22(17):2224-36.
267. Miettinen MH, Makela SM, Ala-Houhala IO, Huttala HS, Koobi T, Vaheri AI, et al. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(2):c115-20.
268. Outinen TK, Mäkelä S, Clement J, Paakkala A, Pörsti I, Mustonen J. Community Acquired Severe Acute Kidney Injury Caused by Hantavirus-Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Has a Favorable Outcome. *Nephron*. 2015;130(3):182-90.
269. Klingström J, Granath F, Ekblom A, Björkström NK, Ljunggren HG. Increased risk for lymphoma following hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1130-2.
270. Kääriäinen S, Ollgren J, Dub T, Laine O, Sinisalo M, Hepojoki J, et al. Risk of lymphoid malignancies increased after Puumala virus infection in Finland, 2009-2019: A retrospective register-based cohort study. *Int J Infect Dis*. 2023;131:1-6.
271. Yi YJ, Kang M, Kim WK, Huh K, Klingström J, Song JW, et al. Association between haemorrhagic fever with renal syndrome and cancers. *Int J Infect Dis*. 2021;113:127-35.
272. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3669-79.

Si desea citar nuestro artículo:

Bouza E, Sánchez Fructuoso A, Villegas A, Alvar J. Infección por Hantavirus: Visión global y situación en España. *An RANM*. 2026;143(02): 136–160. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.as01
