

REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD

RESOLUCIÓN No. 731

De 18 de MAYO de 2018

Que aprueba y adopta la Normativa de Vigilancia Epidemiológica del Hantavirus

EL MINISTRO DE SALUD
en uso de sus facultades legales,

CONSIDERANDO:

Que el artículo 109 de la Constitución Política de la República de Panamá, establece que es función del Estado velar por la salud de la población, entendida ésta como el completo estado de bienestar físico, mental y social; y el individuo, como parte de la comunidad, tiene el derecho a la promoción, protección, conservación, restitución y rehabilitación de la salud y la obligación de conservarla.

Que la Ley 66 del 10 de noviembre de 1947, que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá, establece que el Órgano Ejecutivo, a proposición del Ministerio de Salud, dictará el reglamento que determinará las enfermedades de notificación obligatoria, los estudios epidemiológicos y los medios y procedimientos de control; por ende, para cumplir con esta responsabilidad se necesita realizar una efectiva vigilancia del riesgo sanitario.

Que el artículo 19 del Decreto Ejecutivo N° 1617 del 21 de octubre de 2014, que determina y categoriza los eventos de salud pública de notificación e investigación obligatoria, lista las enfermedades o eventos de notificación obligatoria.

Que la infección por el Hantavirus puede ocasionar en el hombre, afecciones que involucran, principalmente, el tracto respiratorio, con afecciones menores clasificadas como Enfermedad Leve por Hantavirus y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus que es la expresión más grave de la enfermedad y se caracteriza por fiebre, dolores musculares, trastornos gastrointestinales, seguido por tos seca, inicio repentino de insuficiencia respiratoria e hipotensión. La enfermedad evoluciona con rapidez hasta llegar a un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, shock y en ocasiones hasta la muerte.

Que desde su reconocimiento y diagnóstico en el año 2000, se crea la primera norma de vigilancia epidemiológica por parte del Ministerio de Salud, ya que se requería un documento que unificara la manera de actuar frente a esta enfermedad emergente. Posterior a esta primera norma el Ministerio de Salud, la Caja de Seguro Social conjuntamente con el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios en Salud y el apoyo internacional han realizado investigaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio, con el objetivo de caracterizar los factores de riesgo y adoptar las medidas de prevención y control correspondientes. Esto ha permitido al sistema de salud disponer de evidencias científicas que han fortalecido el conocimiento sobre el Hantavirus y es así que se elabora una nueva norma que permita un diagnóstico temprano para su prevención, control, atención y tratamiento oportuno.

Que la vigilancia epidemiológica permite conocer las tendencias de las infecciones asociadas a la atención de salud, contribuyendo a la implementación de medidas de prevención y control.

Que la vigilancia epidemiológica aporta información fundamental para la acreditación de las instalaciones hospitalarias y es un excelente indicador de calidad de atención.

Que en virtud de lo antes expuesto,



Resolución No. 731 de 18 de MAYO de 2018
Que aprueba y adopta la Normativa de Vigilancia Epidemiológica del Hantavirus

RESUELVE:

Artículo Primero: Aprobar y adoptar la Normativa de Vigilancia Epidemiológica del Hantavirus, que se reproduce en el Anexo I y que forma parte integral de la presente Resolución.

Artículo Segundo: Establecer que las normas aprobadas y adoptadas en la presente resolución son de estricto cumplimiento en todas las instalaciones de salud públicas y privadas del territorio nacional, según su nivel de atención y grado de complejidad.

Artículo Tercero: La presente Resolución empezará a regir al día siguiente a su promulgación.

Fundamento de Derecho: Constitución Política de la República de Panamá, Ley 66 de 10 de noviembre de 1947, Decreto de Gabinete 1 de 15 de enero de 1969 y Decreto Ejecutivo N° 1617 del 21 de octubre de 2014.

Comuníquese y Cúmplase.


DR. MIGUEL A. MAYO DI BELLA
Ministro de Salud



ES FIEL COPIA DE SU ORIGINAL


Secretaria General
Ministerio de Salud 25.05.18



NORMATIVA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE HANTAVIRUS
(CIE 10: B33.4, U05.0, J12.8S)

I. INTRODUCCIÓN

Los primeros casos de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) se detectaron en los Estados Unidos en 1993 y la investigación etiológica identificó a un nuevo Hantavirus (HV) denominado virus Sin Nombre como agente etiológico. En lo que resta de la década de 1990, en varios países de Suramérica tales como Brasil, Chile y Argentina se notifican los primeros casos lo que llevó a la identificación de nuevos Hantavirus y sus reservorios. En Panamá los primeros casos de esta enfermedad se registran a finales de 1999 e inicios del 2000. Aunque se identificaron dos roedores reservorios (perteneciente subfamilia Sigmodontinae) con dos tipos diferentes de Hantavirus, es decir, virus Calabazo en el *Zygodontomys brevicauda* y el virus Choclo en el *Oligoryzomys fulvescens*, sólo este último se ha asociado al SCPH en los humanos. Actualmente, se ha registrado 259 casos de SCPH y 44 defunciones para una letalidad del 17.0%.

Los análisis de la serie temporal de los casos registrados muestran que los brotes se observan con cierta periodicidad, presentándose en el año 2000 un total de 21 casos, para el año 2004 fueron 36 casos, 28 casos en el 2009 y 40 en el 2014 (VIGEPI-MINSA-ICGES, 2014). Una hipótesis que podemos sugerir al respecto es que factores bióticos y abióticos podrían ser la explicación de estas observaciones.

De hecho, diversos estudios de ecología realizados han demostrado que el brote de Hantavirus en Panamá se debió a un disturbio del ecosistema, por la intensa actividad agropecuaria provocada por el ser humano, y posibles factores ambientales (i.e., incremento de la precipitación en 1999). La deforestación y la actividad agrícola han producido cambios en la diversidad biológica, disminuyendo el número de especie en estas áreas, permitiendo un aumento en las poblaciones de las especies adaptadas a espacios perturbados, fenómeno contrario al que se observa en los sitios conservados. Además, se identificó que las personas se están infectando tanto en el peridomicilio como el área doméstica.

Actualmente, el 61.4% de los casos de SCPH han sido detectados en la provincia de Los Santos (Distritos con mayores casos son: Tonosí, Tablas, y Guararé); el 16.2% en Veraguas (la mayoría en Soná); 13.5% en Coclé (con más casos en Aguadulce y Nata) y 6.6% en Herrera (Chitré) (VIGEPI-ICGES, datos no publicados). Precisamente, en estas mismas regiones se ha capturado el *Oligoryzomys fulvescens* y se determinó que el 28% de los roedores capturados poseen anticuerpos IgG contra Hantavirus. Estudios recientes han verificado la que distribución de este roedor se extiende desde Chiriquí y Bocas del Toro hasta Chepo (específicamente en la cabecera del distrito) como lo había descrito Méndez en 1993; pero, además, hemos capturados especímenes en Bayano de Chepo y Tamarindo en Darién, ampliándose la distribución de este roedor.



Los estudios para la detección de anticuerpo IgG contra Hantavirus realizados en cinco comunidades demostraron elevadas prevalencias, oscilando entre 16% y 62% en el área en donde es endémica el SCPH. Entre los hallazgos relevantes está la identificación de anticuerpos en todos los grupos de edad, observándose un incremento a medida que aumenta la edad y la identificación de factores de riesgos entre los que se destacan las actividades agropecuarias. Además, se demostró que la prevalencia se incrementa de forma significativa en un 5% anual ($P=0.0043$) y la razón de seroconversión de SCPH:IgG-HV es de 1:14. Este último dato es fundamental para comprender que el subregistro es importante. Para verificar esta observación se realizó un estudio que permitiera la búsqueda activa de febriles y en este sentido una reciente publicación reveló los siguientes resultados: i) Se definió en cuatro categorías la enfermedad por Hantavirus secundaria a una infección por el virus Choclo en pacientes incluidos en cuatro centros hospitalarios entre el 2006-2009. ii) La fiebre, la trombocitopenia, el infiltrado intersticial bilateral y saturación de oxígeno son elementos claves para el manejo y la clasificación de los pacientes en atención primaria. iii) Al menos, el 21% de 117 pacientes diagnosticados presentaron una fiebre por Hantavirus sin evidencia de distres respiratorio o infiltrado pulmonar en la PA de tórax. iv) El 44%(22/50) de los pacientes que presentaron un SCPH leve tenían un edema pulmonar radiográficamente, pero sin insuficiencia respiratoria.

La infección por el Hantavirus puede ocasionar, en el hombre, afecciones que involucran, principalmente, el tracto respiratorio, con afecciones menores clasificadas como Enfermedad Leve por Hantavirus y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus que es la expresión más grave de la enfermedad y se caracteriza por fiebre, dolores musculares, trastornos gastrointestinales, seguido por tos seca, inicio repentino de insuficiencia respiratoria e hipotensión. La enfermedad evoluciona con rapidez hasta llegar a un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, shock y en ocasiones hasta la muerte.

La enfermedad por Hantavirus, de acuerdo al sustento legal vigente, es de notificación obligatoria e inmediata (DE-1617; GO-27648, 21/10/2014). Esta enfermedad puede ser considerada una enfermedad profesional cuando la exposición al virus se produce como consecuencia de actividades laborales. Los hallazgos previamente descritos sustentan la necesidad de hacer ajustes en la norma que le den precisión en la captación y notificación de la enfermedad por Hantavirus que presenta un cuadro leve que podemos llamarlo Fiebre por Hantavirus y su complicación ya conocida como SCPH.

II. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

II.1. Agente causal y reservorio

El agente etiológico es un virus ARN, envuelto, del género Hantavirus perteneciente a la familia Bunyaviridae. Se han identificado 300 virus en esta familia que infectan animales, plantas, humanos y artrópodos. En general, los Hantavirus se refieren a los propios del Viejo y Nuevo Mundo debido a la distribución geográfica de sus reservorios y el tipo de enfermedad que produce, es decir, Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) y SCPH respectivamente. Actualmente, se han identificado 23 tipos de Hantavirus que afectan al ser humano de los cuales seis producen FHSR y 17 SCPH. En nuestro país el virus **Choclo** es el agente responsable de la enfermedad.

El reservorio natural de los Hantavirus está asociado a roedores silvestres, en quienes el virus ocasiona una infección crónica persistente y asintomática, constituyéndose en el reservorio natural de la infección. El roedor elimina el virus a través de la orina, saliva y excretas, por lo que la vía de infección



2



más importante es la inhalación de aerosoles provenientes de las heces, orina y saliva de roedores portadores.

II.3.II.2. Modo de transmisión y período de transmisibilidad

El modo de transmisión más importante para el humano es la inhalación de aerosoles provenientes de las heces, orina y saliva de roedores infectados. Otros mecanismos de infección menos frecuentes incluyen la inoculación del agente a través de mucosas (conjuntival, nasal o bucal) mediante el contacto de las manos contaminadas con el virus. Excepcionalmente, la infección puede adquirirse por ingestión de alimentos o agua contaminada con secreciones infectadas o por la mordedura del roedor.

Diversos estudios han demostrado la transmisión entre humanos sólo para el virus Andes, correspondiendo a una situación de muy baja frecuencia y afectando principalmente a la pareja del caso índice. Sin embargo, en Panamá no se demostró que ocurriese este fenómeno. El período de mayor transmisibilidad ocurre durante la fase prodrómica y antes de la aparición de los síntomas de SCPH.

II.4.II.3. Período de incubación

Se describe un período de incubación de 7 a 39 días para el ANDV y SNV en el SCPH y de 1 a 8 semanas para la FHSR. Sin embargo, éste es aún materia de investigación.

III.4. Descripción Clínica

La infección por Hantavirus puede presentarse con un espectro clínico amplio, desde una infección inaparente o subclínica, manifestaciones leves o la expresión más grave, que es el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH).

El SCPH es una enfermedad de elevada letalidad que evoluciona en *tres fases*: prodrómica, cardiopulmonar y convalecencia.

1. **Fase prodrómica:** se extiende entre 1 y 6 días. Los síntomas son inespecíficos. Fiebre, mialgias, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y artralgias. El hemograma es el examen de laboratorio más útil en esta etapa al evidenciar la trombocitopenia (recuento de plaquetas menores a 150.000 por mm³), leucocitosis, aparición de inmunoblastos y velocidad de eritrosedimentación (VES) normal o discretamente elevada. La radiografía de tórax usualmente es normal.
2. **Fase cardiopulmonar:** a la fase prodrómica le sigue la cardiopulmonar que puede extenderse entre 7 a 10 días y se caracteriza por la aparición brusca de tos, dificultad respiratoria (disnea) e inestabilidad hemodinámica (hipotensión) secundarios al compromiso de la permeabilidad capilar que afecta predominantemente al pulmón. La falla respiratoria y el compromiso circulatorio pueden evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria severa y a un shock cardiogénico refractario, con desenlace fatal en aproximadamente un 18 - 30% de los pacientes.
3. **Fase de convalecencia,** los sujetos que sobreviven la fase de SCPH inician la fase de convalecencia que puede durar de 30 o más días; durante la cual se produce una recuperación completa de la función pulmonar y hemodinámica en la mayoría de los casos. Aunque en algunos casos esta recuperación se puede extender por meses hasta años.



3



III. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Objetivo: El objetivo de la vigilancia es monitorear la forma de presentación de la enfermedad, distribución, características clínicas y epidemiológicas e identificar cambios en el agente o factores de riesgo en el huésped, con el fin desarrollar estrategias de prevención y control.

Definiciones

Caso sospechoso (J12.8S):

- Persona que presenta fiebre (temperatura $> 38.5^{\circ}\text{C}$), mialgias, cefalea, acompañado o no de síntomas gastrointestinales, que, además, tiene el antecedente de actividades de riesgo o exposición a roedores silvestres aproximadamente de 1 a 6 semanas previas al inicio de los síntomas o que haya visitado o proceda de un área endémica de enfermedad por Hantavirus, y que presenta alguna de las siguientes condiciones:
 - Trombocitopenia
 - Hemoconcentración
 - Radiografía de tórax con infiltrado intersticial uni o bilateral
 - Persona previamente asintomática que presenta un cuadro de distress respiratorio (SDRA) sin causa que lo explique
 - Cuadro respiratorio inexplicable, con resultado de muerte y autopsia* que demuestra edema pulmonar no cardiogénico, sin una causa específica e identificable por laboratorio.

Caso confirmado:

- Corresponde a un caso sospechoso que ha sido confirmado por el Laboratorio autorizado por el MINSA o por el ICGES en que se demuestra infección aguda por Hantavirus (IgM positiva o PCR).

**Es importante recordar que el Decreto Ejecutivo 1617, del 21 de octubre de 2014, en su artículo 53, "Autoriza a los médicos tratantes, directores de hospitales, responsables de epidemiología o al (la) Director (a) General de Salud Pública a solicitar con carácter de obligatoriedad y en forma oportuna, es decir en menos de 48 horas, la autopsia en los casos de que no se haya dilucidado el diagnóstico final de cualquier evento de salud contemplados en el Decreto Ejecutivo".*

Los casos confirmados pueden ser clasificados en:

1. **Fiebre por Hantavirus (U05.0):** aquellos casos que evolucionan sin complicaciones pulmonares, sin requerimientos de oxígeno y con radiografía de tórax normal. Esta categoría es importante para los efectos de la vigilancia epidemiológica ya que es un trazador de que un paciente ha tenido contacto en áreas donde hay exposición al virus; permitiendo intervenciones oportunas de prevención y control. Igualmente, la identificación temprana de esta fase, desde un punto de vista clínico permite el monitoreo y seguimiento del paciente para la aplicación de medidas de apoyo en caso de progresión de la enfermedad.
2. **Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (B33.4):** Son aquellos individuos que evolucionan con un distrés respiratorio, con radiografía de tórax con infiltrado pulmonar bilateral, con compromiso cardiorrespiratorio que requiere de oxigenación suplementaria, de acuerdo al siguiente esquema:



4



3. Tabla1. Categorías clínicas de la Enfermedad por Hantavirus

Criterios	Categorías			
	Fiebre por Hantavirus	SCPH Leve	SCPH Moderado	SCPH Severo
Fiebre	+	+	+	+
Disnea*	Ausente	Ausente o presente	+	Marcada
Rx Tórax	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
Hipoxemia	Ausente	SaO2>85%	SaO2 < 85%	SaO2<85%
Terapia de oxígeno	No	Cánula nasal o Mascara facial	CPAP/VM	VM + Inotrópico/Vasopresores

* Presencia de taquipnea >24/min y sensación de falta de aire
CPAP/VM: Continuous Positive Airway Pressure/Ventilación Mecánica
Fuente: Armien B. et al., 2013 AJTMH

Caso descartado: caso sospechoso de Hantavirus en que se obtiene una muestra adecuada de sangre o tejido, siendo descartado por laboratorio mediante técnica de serología (IgM negativa) o PCR.

III.1. Laboratorio

La confirmación del diagnóstico de laboratorio de infección por Hantavirus se hace mediante:

1. **Serología:** detección de anticuerpos IgM e IgG específicos contra Hantavirus presentes en la sangre. La detección de IgM en la sangre permite confirmar un caso de infección por Hantavirus, en una muestra de 5 ml tomada en un tubo de serología a partir del quinto día de inicios de síntomas.
2. **Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcripción reversa (RT-PCR):** detección de material genético viral en suero o en células infectadas presentes en coágulos (aun mejor) y tejidos (pulmón, hígado, riñón, bazo y cerebro) congelados (nunca usar formalina para este tipo de prueba). Sólo se reserva para casos sospechosos sin confirmación serológica o pacientes fallecidos con evolución menor de 24 horas. En un caso sospechoso, captado en las primeras 48 horas de la enfermedad, se podrán enviar muestras en tubo con EDTA (3 ml) y tubo de química (7 ml) al ICGES para realización de RT-PCR en el ICGES.
3. **Inmunohistoquímica:** detección de antígenos virales en células infectadas presentes en tejido pulmonar. Esta técnica la realiza el CDC de Atlanta y sólo se utiliza para casos de estudios retrospectivos donde sólo se disponga de tejidos fijados en formalina.
4. **Necropsias:** La muestra de elección es sangre obtenida a través de punción cardíaca. La decisión de enviar tejidos fijados en formalina o congelados (o ambos) dependerá de las condiciones locales. Siempre es preferible enviar el tejido fresco congelado o refrigerado, lo que permite hacer un diagnóstico más rápido del caso a través de técnicas de RT-PCR.



En todas las etapas involucradas en la toma, transporte y envío de muestras, se debe respetar la cadena de frío y todas las normas de bioseguridad establecidas para la manipulación de paquetes con muestras biológicas establecidas por el ICGES.

III.2. Notificación

La vigilancia de Hantavirus, es individual e inmediata de acuerdo al sustento legal vigente y su notificación debe desencadenar una investigación epidemiológica en coordinación con el equipo de Zoonosis, Control de Vectores y Saneamiento Ambiental de los niveles local y regional. Ante la presencia de un caso sospechoso, el médico tratante y el responsable de la vigilancia epidemiológica se deben coordinar para obtener las muestras, que serán enviadas al laboratorio de referencia correspondiente para su análisis. Posteriormente y de acuerdo con el resultado, se deberá establecer el diagnóstico definitivo.

Los brotes deberán notificarse dentro de las primeras 24 horas de su conocimiento al nivel inmediato superior, para lo cual se deberá utilizar la vía más rápida disponible y se deberá realizar el estudio epidemiológico de brote correspondiente. Las actividades de control deberán ajustarse a los lineamientos referidos en este documento, además de aquellas que se considere pertinentes para la resolución de los brotes en las áreas afectadas. Se utiliza el Formulario de Notificación de Brotes y Formulario de Investigación de Brotes.

Tanto para la investigación como para la notificación se utilizarán los formularios genéricos ya establecidos en la vigilancia epidemiológica (Formulario de Notificación Obligatoria de Evento y Formulario de Investigación Epidemiológica de Eventos).

III.3. Investigación Epidemiológica

La investigación se inicia con la notificación de un caso sospechoso que cumple con la definición de caso, sin esperar la confirmación de laboratorio. Esta investigación permite asegurar la oportunidad de la aplicación de las medidas de control y prevención correspondiente.

Los equipos de Epidemiología, Control de Vectores, Saneamiento y Zoonosis de la Región de Salud son los responsables de conducir la investigación epidemiológica y ambiental, así como de realizar las medidas de intervención ambiental, de acuerdo a lo establecido en esta normativa. Cuando se sospeche que el lugar de infección está fuera de la región, deberá coordinarse con Epidemiología, Control de Vectores, Saneamiento y de Zoonosis de la Región de Salud respectiva, para que realicen la investigación correspondiente.

La investigación epidemiológica debe estar orientada en los siguientes aspectos:

1. Entrevista al caso, familiares o personas cercanas al enfermo para obtener información sobre las actividades de riesgo relacionadas con la enfermedad por Hantavirus.
2. Realizar la visita en terreno y aplicar la encuesta epidemiológica, para identificar las actividades de riesgo en el domicilio o trabajo que permitan establecer el probable lugar o fuente de infección.
3. Identificar los contactos y expuestos para seguimiento



4. Realizar la investigación ambiental, para la evaluación de la vivienda, lugar de trabajo u otros potenciales lugares para identificar el probable lugar o fuente de infección
5. Durante la investigación se proporcionará información en forma individual o grupal a la familia y contactos con el fin de orientar y entregar contenidos educativos, para adoptar las medidas preventivas y control. También se informará sobre los síntomas sugerentes de infección por Hantavirus para una consulta precoz frente a la presencia de ellos, en especial a los expuestos y contactos.

El personal de terreno, sea de Epidemiología, Control de Vectores, Saneamiento o de Zoonosis, que evalúe la existencia de personas expuestas a ambientes de alto riesgo por la presencia de reservorios, deberá evaluar con criterio epidemiológico la necesidad de desocupación de estos recintos, hasta que se realice la actividad de intervención. Esto incluye tanto a los recintos de trabajo, como a los de uso habitacional. Las actividades asociadas a los recintos de trabajo deberán realizarse en coordinación con las Unidades de Salud Ocupacional de las Regiones de Salud.

Seguimiento de personas expuestas y contactos:

Definición de expuestos: personas que comparten con el caso índice (sospechoso o confirmado) la exposición ambiental a la probable fuente de infección de la enfermedad.

Definición de contactos: Sujetos que viven bajo el mismo techo que el enfermo. Los contactos estrechos son las parejas sexuales, familiares o personas que están en contacto con secreciones del enfermo en la etapa prodrómica, independiente de la exposición ambiental.

Con el objeto de detectar oportunamente la aparición de síntomas sugerentes de infección por Hantavirus, en las personas expuestas o contactos de un caso sospechoso (que cumple con la definición de caso) y siempre en los casos confirmados, se debe realizar un seguimiento clínico a estas personas.

En la investigación se identificarán los contactos o expuestos y aquellos individuos que no presenten síntomas deberán ser observados por al menos 4 semanas (aproximadamente un período de incubación). El seguimiento se hará a través de entrevista o consulta telefónica, indagando la presencia de síntomas sugerentes de la etapa prodrómica de la Enfermedad por Hantavirus. Esta actividad será realizada en coordinación con el nivel local.

Si se detectan síntomas en el(los) contacto(s), se derivará a un centro o instalación de salud para evaluación médica y de acuerdo con esta se tomará una muestra de sangre para estudio serológico o de biología molecular (PCR) si su cuadro clínico es sugerente de infección por Hantavirus, considerándolo como un caso sospechoso.

Brote: La aparición de dos o más casos en una zona en que se conoce la existencia de casos de Hantavirus, especialmente si se presentan grupos de casos relacionados en el tiempo y espacio (conglomerados), deberá ser abordada como investigación de brote. También la aparición de un solo caso en una zona en donde no se habían notificado casos determina la necesidad de realizar una evaluación epidemiológica integral, incluyendo el análisis del factor de riesgo y exposición individual, como también la evaluación ecológica y ambiental.



La evaluación epidemiológica deberá incluir la definición de la magnitud del brote, la identificación del probable mecanismo de transmisión o fuente de infección, la revisión de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la investigación de los expuestos y recolección de muestras de sangre para diagnóstico serológico o de biología molecular, de acuerdo a lo señalado anteriormente.

III.4. Evaluación de la vigilancia

La evaluación debiera realizarse en forma semestral, con al menos los siguientes indicadores:

1. Proporción de casos de Infección por Hantavirus con notificación oportuna: N° de casos de Infección por Hantavirus notificados dentro de las 24 horas/ N° de casos totales de Infección por Hantavirus notificados por x 100. Meta: 80%
2. Proporción de casos de Infección por Hantavirus con Investigación Epidemiológica completa: N° de casos de Infección por Hantavirus sospechosos con investigación completa / N° de casos totales de Infección por Hantavirus notificados x 100. Meta: 80%

IV. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

IV.1. Tratamiento de los casos:

Existen diversas expresiones clínicas de la infección por Hantavirus: Infección Asintomática, Fiebre por Hantavirus y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus cuyas manifestaciones pueden ser desde leves a severas, incluyendo el fallecimiento del paciente. Frente a la sospecha de una Enfermedad por Hantavirus, realizar un hemograma (indicar interés en linfocitos atípicos) y tomar una placa de tórax. Análisis seriados de los mismos se realizarán según el criterio médico. Se ordenará una prueba de Hantavirus si se observa infiltrado pulmonar bilateral, considerando el traslado inmediato del paciente a un centro hospitalario que cuente con una unidad de cuidados intensivos (UCI). En caso de no tener la posibilidad de realizar el hemograma ni la placa de tórax en la instalación de atención primaria se debe trasladar a un centro hospitalario de mayor complejidad.

Condición de traslado:

A todo paciente que se traslade se le debe colocar oxígeno por máscara facial al 100% o intubado de ser necesario, canalizar vena periférica y colocar solución con cristaloides (solución salina normal o lactato de Ringer).

IV.2. Medidas en expuestos

Personal de terreno que realiza la investigación epidemiológica y ambiental: Para el personal de salud que realiza la investigación en terreno donde se sospecha se infectó un caso y puede exponerse al ambiente donde pudiera encontrarse el reservorio, se recomienda lo siguiente:

1. Reiterar las medidas de protección frente a la inspección de lugares donde se sospecha pudieran haberse infectado los casos (depósitos de granos, alimentos, bodegas y otros). El personal debe usar los medios de seguridad apropiados, incluida la mascarilla con filtros de alta eficiencia (HEPA), guantes y overoles, en lo posible desechables.
2. La entrevista epidemiológica a los familiares o contactos de los afectados debe realizarse sin uso de mascarillas en lugares seguros desde el punto de vista ambiental, es decir, en lugares aireados y abiertos. Si el entrevistador posteriormente inspecciona áreas donde pudiera estar presente el reservorio, debe usar los medios de protección adecuados.



Personal de salud asistencial: La evidencia muestra que el personal de salud que atiende los casos de Hantavirus no constituye un grupo de riesgo. Se ha realizado seguimiento de laboratorio a profesionales que accidentalmente se expusieron a sangre y fluidos de los pacientes, resultando negativo. En Chile se ha documentado transmisión de persona a persona, sin embargo, esta no ha sido la experiencia de Panamá. No obstante, el personal de salud debe ser capacitado en relación a los riesgos y características de la enfermedad y al manejo de los pacientes con Hantavirus.

Las medidas de aislamiento que corresponde aplicar son las de Precauciones Estándar. En ellas se establecen medidas que deben cumplirse en la atención de cualquier paciente, independiente de su diagnóstico conocido o presuntivo, básicamente:

1. No hay indicación de habitación individual y la ubicación de los pacientes será de acuerdo a sus necesidades de atención (sala común, Cuidados Intermedios, UCI).
2. Toda la sangre y fluidos corporales deben ser manejados con guantes.
3. Uso de mascarillas de tipo quirúrgico y protección ocular, si se prevén salpicaduras en la cara.
4. El uso de mascarillas en la atención habitual, en circunstancias que no se prevé que existirán salpicaduras, no está indicado de acuerdo a la información disponible. Si bien se ha documentado transmisión de persona a persona con relación al virus Andes, ésta no ha sido la experiencia en Panamá, se sabe que el equipo de salud tiene riesgo similar a la población general. Sin embargo, el nivel local deberá decidir si se dispondrá de mascarillas de tipo quirúrgico para el personal que desee utilizarlas.
5. Uso de bata, si se prevén salpicaduras en la ropa durante los procedimientos.
6. Lavado de manos antes y después de tocar a los pacientes.
7. Eliminar el material punzocortante en envases impermeables resistentes a las punciones.
8. No hay indicación de medidas de desinfección del ambiente distintas a las habituales.

Estas medidas deben aplicarse en forma íntegra en el ámbito hospitalario, ambulatorio, en el área rural y en los traslados de los pacientes. Por ello, se garantizará el acceso a los medios de protección indicados (guantes, mascarillas, bata y anteojos protectores) al personal que realiza investigación de campo, traslado de pacientes y al personal que realiza autopsias.

Medidas de Bioseguridad a adoptar en viviendas potencialmente infectadas: Inicialmente se realizará la limpieza y desinfección de la vivienda o edificio involucrado, procediendo a eliminar todas las posibles fuentes de alimento, agua y sitios de anidamiento en la estructura interna del sitio involucrado, así como en los espacios anexos en un perímetro de 30 metros o más de ser posible.

Las personas que ingresen a limpiar y/o desinfectar dependencias de riesgo, como bodegas, depósitos, casas o recintos que han estado cerradas deben ventilarlos abriendo puertas y ventanas 30 minutos antes de la entrada a los mismos; además usar overoles, en lo posible desechables, guantes de goma y una protección respiratoria provista de un purificador de aire con filtro HEPA. Se debe tener presente que en el desarrollo de esta actividad, para obtener una protección respiratoria suficiente, basta con el uso de máscaras elastoméricas (de caucho) de presión negativa, ya sean de cara completa o media cara con anteojos protectores, ambas adicionadas de cartuchos de filtro HEPA.

Previo a la utilización de estos equipos, los operadores deberán recibir una capacitación adecuada en su manejo. Se debe asegurar, especialmente, el perfecto sello de la máscara sobre la cara, evitando que el cabello, barba o cualquier otro elemento interfiera con él. El operador, terminadas las operaciones



y antes de proceder a sacarse el equipo de protección personal incluido el respirador, debe ser fumigado completamente con una solución desinfectante, luego de la cual se retirará los elementos de protección personal. Si el overol no es del tipo desechable, deberá ser sumergido en una solución desinfectante en terreno, antes de llevarlo al lugar de lavado. Antes de quitarse los guantes conviene que el operador lave sus manos con ellos puestos utilizando un desinfectante casero de uso general, y después con agua y jabón. En vez del desinfectante puede utilizarse una solución de hipoclorito preparada mezclando tres cucharadas soperas de blanqueador casero en 4,5 litros de agua. Si se utiliza esta solución, es importante que la mezcla no salpique las ropas u otros artículos que pudieran deteriorarse.

Todos los materiales desechables que se hayan usado en las actividades de limpieza y desinfección deberán ser puestos en doble bolsa plástica y etiquetados como material contaminado y así transportados al lugar de disposición final. En lo posible, ésta deberá realizarse mediante incineración; de no existir condiciones para ello, previo a la disposición final el material debe ser autoclavado o desinfectado con un desinfectante a una concentración que asegure su efectividad en la destrucción del virus, como por ejemplo cloro al 10%. Se debe tener presente que el cloro al 10% solo se utiliza sobre material que posteriormente será desechado.

IV.3. Medidas de prevención

Las medidas tendientes a evitar el contacto del hombre con los roedores y sus excretas, han demostrado ser las más eficaces para prevenir la infección por Hantavirus. Por esta razón, la estrategia de prevención más eficiente es la educación de la población en las zonas de riesgo y la capacitación a los equipos de salud, a fin de que participen activamente en la difusión de las medidas de prevención y estén en condiciones de detectar oportunamente los casos de enfermedad por hantavirus.

Considerando las vías más probables de infección por Hantavirus, se deben extremar las medidas de control tendientes a reducir la población de roedores, tanto en las viviendas como en los ambientes de trabajo y evitar el contacto de las personas con los roedores y los ambientes contaminados por sus excretas. Las medidas de control recomendadas para estos casos, son las de saneamiento básico habitual para el control de roedores, que tradicionalmente han venido preconizando los Programas de Salud Ambiental, Vectores y Zoonosis.

1. Medidas para el control de roedores fuera de la vivienda: A objeto de reducir la posibilidad de proliferación de roedores en el entorno de las viviendas y edificaciones, se deben tomar las medidas tendientes a eliminar los factores que posibiliten su anidación, reproducción y alimentación, entre las que destacan las siguientes:

- a. Mantener despejado, limpio y libre de elementos que sirvan de alimento o nidación para los roedores alrededor de las viviendas y edificaciones.
- b. Eliminar la maleza y mantener corto el pasto en un perímetro de 30 metros alrededor de la vivienda. Siete días antes de eliminar la maleza y limpiar alrededores, eliminar los roedores en el perímetro de la vivienda. Sellar previamente las posibles entradas a la vivienda. Ambas medidas tienen por objeto evitar que los roedores migren al interior de la vivienda.
- c. En el perímetro de las edificaciones se debe evitar la acumulación de materiales de desecho, a la vez que se debe, en lo posible, ubicar los cúmulos de leña, forraje, paja y otros materiales, al menos a treinta metros de la vivienda y sobre tarimas de 20 cm de alto que eviten la nidación o refugio bajo éstos y tratando de mover este material periódicamente.



- d. Las bodegas de granos, leñas, forraje, paja, herramientas u otros elementos deben ser ubicadas a no menos de 30 metros de las viviendas. Guardar granos en envases herméticos y resistentes a roedores. La estructura de las bodegas debe evitar el ingreso de roedores y contar con dispositivos que faciliten su permanente ventilación.
- e. Antes de ingresar a bodegas, éstas se deben ventilar por a lo menos 30 minutos, abriendo puertas y ventanas.
- f. Mantener la basura doméstica en recipientes cerrados resistentes a roedores. Si no existe recolección domiciliaria, las basuras deben ser enterradas diariamente, en lugares alejados de la vivienda y cubiertas con al menos treinta centímetros de tierra.
- g. Después de alimentar a los animales domésticos, guardar la comida fuera del alcance de los roedores, ni dejar sobrantes, especialmente en la noche.
- h. Evitar dejar al alcance de los roedores envases con agua y mantener protegidas las fuentes de abastecimiento de agua.
- i. Incentivar la colonización y proteger la población de depredadores naturales.

2. Medidas para el control de roedores al interior de las viviendas: Para evitar el ingreso y proliferación de roedores dentro de las viviendas y edificaciones se deben tomar las siguientes medidas:

- a. Sellar todas las rendijas de más de dos centímetros de abertura, tanto en el interior como en el exterior de la estructura de la edificación, con materiales como mallas de acero, cemento u otro material resistente a la acción de los roedores. Esta medida es de especial importancia en aquellos recintos en que se almacenan alimentos. Además, en lo posible, las edificaciones deben tener una base sólida de al menos 30 cm de alto y de una profundidad de 20 cm.
- b. Eliminar del interior todos los elementos en desuso que puedan servir para la nidación de roedores.
- c. Mantener todos los alimentos almacenados en lugares o envases a prueba de roedores. No mantener restos de alimentos al alcance de los roedores, lavando en forma inmediata los platos de comida usados y depositando los restos de comida en tanques de basura cerrados, tanto en el interior como en el exterior de la vivienda.

3. Uso de raticidas o rodenticidas: La aplicación de raticidas debe ser considerada sólo como una medida complementaria a la adopción de normas de saneamiento básico, ya que por sí solos no solucionan el problema de los roedores. Estos productos deben ser usados sólo dentro de las edificaciones y como cerco sanitario en el perímetro de ellas, en los lugares de riesgo. En condiciones normales, no deben ser utilizados en hábitat silvestres para el control de roedores autóctonos. La aplicación de raticidas debe realizarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante, teniendo especial cuidado de ubicarlos en lugares fuera del alcance de los niños y de los animales domésticos. Se debe tener presente que junto con su aplicación, especialmente en el interior de las edificaciones, se debe fumigar con pesticidas para el control de las pulgas y otros ectoparásitos que abandonan los cadáveres de los roedores.

4. Manejo de residuos sólidos: Los residuos sólidos domésticos, si bien no son un alimento común para los roedores silvestres, constituyen una alternativa en períodos especiales. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que son una importante fuente de alimentos para los roedores silvestres. Los lugares de disposición no sanitaria de estos residuos constituyen hábitat propicio para su proliferación,



11



proporcionando alimento y refugio suficientes para su reproducción. Por esta razón, los Servicios de Salud deberán reforzar las acciones tendientes a:

- a. Reforzar la detección de focos de atracción y proliferación de roedores existentes en su jurisdicción, en especial en los establecimientos de alimentos y uso públicos, tomando las medidas que corresponda para corregir la situación y evitar la reinfestación.
- b. Capacitar a la población de los sectores rurales para que utilicen sistemas individuales de disposición sanitaria de los residuos domésticos.
- c. Reforzar las actividades de detección de microbasurales y coordinar con las municipalidades su eliminación y la adopción de medidas que eviten el resurgimiento de ellos.
- d. Gestionar con las autoridades competentes la habilitación y construcción de rellenos sanitarios en todas aquellas localidades en que sea factible desde el punto de vista técnico y operativo.

5. Medidas a adoptar por grupos de riesgo: Para los efectos de infección por Hantavirus, se consideran grupos de riesgo aquellas personas que por su actividad tienen contacto frecuente con roedores o con lugares potencialmente infestados por éstos, como son: productores, mecánicos, agricultores, personas que realizan limpieza de bodegas, depósitos, mantenimiento de equipo agrícola, casas que se han mantenido cerradas por mucho tiempo, usuarios de campamentos de trabajo, personas que en sus actividades recreativas ocupen casas o cabañas de veraneo que permanecen cerradas por largos períodos, que acampen al aire libre o en sectores para acampar no habilitados oficialmente. Para estos grupos se deben conocer y aplicar las siguientes recomendaciones:

- a. Las personas que deban ingresar a lugares cerrados potencialmente infestados por roedores, deben ventilar los recintos al menos por 30 minutos antes, abriendo puertas, ventanas y todas aquellas estructuras que faciliten la ventilación y la creación de corrientes de aire. Se debe evitar exponerse a las corrientes de aire que provengan del interior del recinto a objeto de prevenir el contacto con aire probablemente contaminado con altas concentraciones virales. Si por las características del recinto no es posible realizar una ventilación suficiente se debe ingresar utilizando todos los elementos de protección personal, incluida la protección respiratoria provista de filtros de alta eficiencia (HEPA).
- b. En las excursiones se debe evitar el ingreso a hábitats poco ventilados y con poca iluminación que pueden ser madrigueras de roedores, como cuevas, troncos huecos y matorrales densos, entre otros.
- c. Los campamentos, tanto de trabajo como recreacionales, deben instalarse en lugares abiertos, despejados y limpios, sin evidencias de roedores, como presencia de heces, madrigueras, matorrales o acúmulo de maderas o desechos aptos para la nidación de roedores o roedores muertos.
- d. En los campamentos, el almacenamiento de alimentos y agua debe hacerse en envases herméticos. En caso de existir bodega de alimentos, ésta debe cumplir con las especificaciones de construcción que impidan el ingreso de roedores.
- e. El agua para bebida, aseo dental, cocina y lavado de platos debe provenir de una fuente de agua potable o, en su defecto, deberá ser desinfectada por ebullición o por la aplicación de cloro o yodo.
- f. En los campamentos, las basuras deben depositarse en tanques cerrados a prueba de roedores y su disposición final debe realizarse por enterramiento y a una distancia no menor de trescientos metros de las instalaciones.



12



- g. En los campamentos de trabajo que se establecen por un tiempo prolongado, se recomienda la aplicación de rodenticidas en el perímetro de las edificaciones, como medida complementaria a las de saneamiento básico.
- h. Los recintos a los cuales deban ingresar personas y que hayan estado cerrados por un tiempo prolongado, previo a su uso, deben ser ventilados por al menos 30 minutos y rociados con abundante agua con desinfectante antes de proceder a su limpieza, a fin de evitar la generación de aerosoles.
- i. Las instalaciones de albergues de los campamentos deben cumplir con las condiciones de construcción que eviten el ingreso de roedores al interior. En el caso de las carpas, en lo posible, deben contar con piso y se debe evitar poner los sacos de dormir en contacto directo con el suelo.

6. Medidas de desinfección a considerar en situaciones de riesgo: Teniendo en cuenta que los roedores contaminan el ambiente a través de sus excretas, se deben tomar precauciones durante las actividades de aseo de los lugares potencialmente infectados y la manipulación de roedores, aplicando, cuando la situación lo amerite, soluciones desinfectantes. Dada la labilidad del virus, éste es sensible a todos los detergentes y desinfectantes, sin embargo, dada la facilidad de uso, se recomienda la aplicación de una dilución de dos cucharadas soperas de cloro al 10% en cinco litros de agua, la que resulta efectiva como desinfectante. Se deben tener presente las siguientes recomendaciones:

- a. Durante las actividades de aseo y de manipulación de roedores se deben usar en forma permanente guantes de goma gruesos. Una vez finalizadas las labores, se recomienda lavar las manos con los guantes puestos en una solución detergente y/o desinfectante, para luego sacarlos y lavar las manos con abundante agua y jabón.
- b. En recintos cerrados en que exista acumulación de polvo, antes de limpiar, se debe rociar o fumigar en forma abundante con una solución de detergente y/o desinfectante, lo que evitará la formación de aerosoles. Las superficies de muebles, closet, mesas y similares, deben ser limpiadas con un paño humedecido en solución desinfectante.
- c. Los alimentos, materiales u otros elementos con evidencias de haber sido contaminados por roedores, deben eliminarse en doble bolsa plástica, previa fumigación con solución desinfectante. La disposición final deberá ser por enterramiento a no menos de 60 cm de profundidad o por incineración.
- d. Previo a la manipulación de roedores muertos y desechos de roedores o sus nidos, éstos deben ser rociados o fumigados en forma abundante con solución desinfectante. Una vez desinfectados se deben colocar en doble bolsa plástica y posteriormente deben ser enterrados o incinerados.

7. Acciones de Difusión y Educación: Las medidas de prevención y control del Hantavirus son preferentemente acciones de saneamiento básico que deben ser internalizadas y operativizadas por la comunidad, con el apoyo de las organizaciones comunitarias y organismos del estado. Por ello, se deberán tomar las medidas tendientes a obtener la colaboración de las Municipalidades, Ministerio de Desarrollo Agropecuario, Ministerio de Vivienda, Autoridad de Turismo, Ministerio de Educación, Ministerios de Obras Públicas, entre otras.

A través de estos entes se deben desarrollar las campañas de educación a la comunidad, las acciones tendientes a mejorar el manejo de las basuras en el área afectada, así como la eliminación de micro basurales, y focos de atracción de vectores. Por otra parte, en conjunto con otras instituciones, se deben



13



materializar proyectos tendientes a obtener el mejoramiento de las viviendas, así como la dotación de servicios básicos como aseo, alcantarillado entre otros, con la participación de los organismos responsables en estos ámbitos.

Las campañas de difusión de las medidas de prevención y control, deberán realizarse por los medios que de acuerdo a la experiencia local, tengan el mejor resultado. De fundamental importancia en esta materia es identificar los medios de comunicación social de mayor difusión en la zona, así como adaptar los mensajes comunicacionales a la realidad local.

Considerando que las actividades de turismo y camping se realizan en ambientes naturales en los que pudiera existir riesgo, se debe reforzar la coordinación con organismos relacionados al Turismo y la Autoridad Nacional del Ambiente, a fin de obtener su participación en las actividades de difusión de la campaña contra el Hantavirus.

Colaboradores para la creación de la Norma.

Hospital Ezequiel Abadía

Dra. Heydy Núñez

Hospital Regional Rafael Estévez

Dr. Jorge Pineda

Dra. Milagros Herrera

Hospital Gustavo Nelson Collado

Dr. Samuel González

Dr. José Trujillo

Hospital Joaquín Pablo Franco Sallas

Dr. Alcibiades Arjona

Hospital Luis Chicho Fábrega

Dra. Susana Hesse

Dr. Fernando Rivera

Dr. George Edwards

Hospital de Tonosí

Dra. Jamileth Mariñas

Departamento de Vigilancia Epidemiológica de Coclé

Dr. Domicio Espino

Departamento de Vigilancia Epidemiológica de Herrera

Dr. Martín Meza



14



Departamento de Vigilancia Epidemiológica de Los Santos
Dr. Carlos Muñoz

Departamento de Vigilancia Epidemiológica de Veraguas
Dr. Ricardo Chong

Departamento de Vigilancia Epidemiológica de la Caja de Seguro Social de Coclé
Dra. Yaniveth Guevara

Departamento de Control de Vectores de Herrera-Los Santos
Mario Ávila

Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Nivel Central del MINSA
Dr. Héctor Cedeño
Dr. Lourdes García

Departamento Nacional de Epidemiológica de la Caja de Seguro Social
Dr. Rudick Kant

Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud
Dr. Blas Armien
Dr. Bernardino Denis
Lic. Rosa Vargas

Referencias

1. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. (1993) Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262: 914-917.
2. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O (2010) A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 23: 412-441.
3. Bayard V, Kitsutani PT, Barria EO, Ruedas LA, Tinnin DS, et al. (2004) Outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Los Santos, Panama, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 10: 1635-1642.
4. Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, et al. (2000) Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology* 277: 14-19.
5. Yates TL, Mills JN, Parmenter CA, Ksiazek TG, Parmenter RR, et al. (2002) The Ecology and Evolutionary History of an Emergent Disease: Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Bioscience* 52: 989-998.
6. Ruedas LA, Salazar-Bravo J, Tinnin DS, Armien B, Caceres L, et al. (2004) Community ecology of small mammal populations in Panama following an outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome. *J Vector Ecol* 29: 177-191.
7. Suzan G, Marce E, Giermakowski JT, Armien B, Pascale J, et al. (2008) The effect of habitat fragmentation and species diversity loss on hantavirus prevalence in Panama. *Ann N Y Acad Sci* 1149: 80-83.



8. Armien AG, Armien B, Koster F, Pascale JM, Avila M, et al. (2009) Hantavirus infection and habitat associations among rodent populations in agroecosystems of Panama: implications for human disease risk. *Am J Trop Med Hyg* 81: 59-66.
9. Méndez E (1993) Los roedores de Panamá.
10. Armien B, Pascale JM, Bayard V, Munoz C, Mosca I, et al. (2004) High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama. *Am J Trop Med Hyg* 70: 682-687.
11. Armien B, Pascale JM, Munoz C, Lee SJ, Choi KL, et al. (2011) Incidence rate for hantavirus infections without pulmonary syndrome, Panama. *Emerg Infect Dis* 17: 1936-1939.
12. Armien B, Pascale JM, Munoz C, Marinas J, Nunez H, et al. (2013) Hantavirus Fever without Pulmonary Syndrome in Panama. *Am J Trop Med Hyg*.
13. Vial PA, Valdivieso P, Ferres M (2004) Manejo de Paciente Crítico con Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus. 1-140.
14. Morales JV (2009) Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Chile-2007. *Rev Chil Infect* 26: 68-86.
15. Fulhorst CF, Koster FT, Enria DA, Peters CG (2011) Hantavirus Infections. Chapter 71 In, *Tropical Infectious Diseases: principles, pathogens and practice 3rd Ed.*, eds. RL Guerrant, DH Walker, PF Weller: 470-480. .
16. Gracia F, Armien B, Simpson SQ, Munoz C, Broce C, et al. (2010) Convalescent pulmonary dysfunction following hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. *Lung* 188: 387-391.
17. Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, et al. (2006) Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 12: 1271-1273.
18. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, Lopez NM, Rossi CM, et al. (1998) Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 241: 323-330.
19. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, et al. (1997) An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis* 3: 171-174.



16



ES FIEL COPIA DE SU ORIGINAL

[Signature]
Secretaria General 25-05-18.
Ministerio de Salud