



Características de *Oligoryzomys longicaudatus* asociadas a la presencia del virus Andes (Hantavirus)

Luciana Piudo, Martin J. Monteverde, R. Susan Walker, Richard J. Douglass

Centro de Ecología Aplicada
del Neuquén.

Depto. Fauna Terrestre (LP, MJM)

Wildlife Conservation Society

Patagonian and Andean Steppe

Program (RSW)

Montana Tech of the University

of Montana, Montana, United

Sates

Department of Biology (RJD)

Este estudio se realizó en el Depto.

de Fauna Terrestre del Centro de

Ecología del Neuquén.

Declaramos no tener conflicto de
intereses.

Fuente de financiamiento: Centro
de Ecología Aplicada del Neuquén.

Recibido: 27 de octubre de 2011

Aceptado: 27 de febrero de 2012

Correspondencia a:

Luciana Piudo

lupiudo@gmail.com

Oligoryzomys longicaudatus characteristics' associated with the presence of Andes virus (Hantavirus)

Oligoryzomys longicaudatus is the main reservoir of Andes virus (AND), which causes hantavirus pulmonary syndrome in Patagonia. The factors associated with the presence of antibodies against AND in this species are unknown. This study used a logistic regression model to analyze which characteristics of *O. longicaudatus*, captured in northern Argentinean Patagonia, led to an increased probability of an animal having antibodies against AND and to relate these characteristics to possible mechanisms of transmission of the virus within the population. Sex, age, body mass, and wounds were important predictors regarding the presence of antibodies against AND within *O. longicaudatus* populations. The probability of a wounded male *O. longicaudatus* adult having AND antibodies increased in parallel with the body mass. The probability of having antibodies was more than 80% in individuals with body masses above 44 gram. However, the possible transmission mechanism of AND within *O. longicaudatus* population is still uncertain and further studies involving a larger number of individuals and prolonged monitoring including the process of seroconversion are needed.

Key words: Virus transmission, patagonia, hantavirus.

Palabras clave: Transmisión viral, patagonia, hantavirus.

Introducción

Los hantavirus pertenecen a la familia *Bunyaviridae* y son los agentes causales de enfermedades graves y muchas veces fatales en humanos, como la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y el síndrome cardio-pulmonar por hantavirus (SCPH)¹. El SCPH es una enfermedad zoonótica que causa usualmente un cuadro respiratorio grave provocando la muerte de aproximadamente 40% de los casos confirmados en la Patagonia. En esta región, la enfermedad es causada por el virus Andes linaje sur (AND), el cual es transmitido por el roedor sigmodontino, *Oligoryzomys longicaudatus* (ratón colilargo).

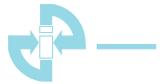
Una de las vías principales de transmisión de hantavirus a humanos es a través de la inhalación de aerosoles que contienen el virus excretado por los roedores infectados². Tanto estudios de laboratorio como de campo han demostrado que los roedores infectados con hantavirus son reservorios estables que dispersan el virus a través de la saliva³, orina y heces sin mostrar signos aparentes de enfermedad^{4,5}.

Contrariamente a otros virus de la familia *Bunyaviridae*, que se transmiten dentro de la población de roedores a través de artrópodos, se ha planteado la hipótesis que la transmisión entre roedores ocurre por encuentros

agresivos u ocasionalmente por contaminación ambiental, a través de excretas de roedores infectados^{3,6,7}. De esta manera, las heridas y cicatrices pueden ser señales de estos encuentros intra-específicos⁸.

Son muchos los factores que han sido asociados a la presencia de anticuerpos contra hantavirus en su reservorio roedor. Estudios previos sobre distintos reservorios de hantavirus en E.U.A.^{7,9-13}, Suecia¹⁴, Paraguay¹⁵ y Argentina¹⁶⁻¹⁹ muestran que la prevalencia de infección es mayor en machos que en hembras y en individuos adultos que en juveniles o sub-adultos. Estas diferencias entre los distintos grupos demográficos sugieren que la transmisión horizontal es el principal mecanismo de mantenimiento del virus en las poblaciones silvestres, ya sea por el contacto agresivo entre individuos, el efecto de la edad que lo expone durante más tiempo al virus o el tamaño del área de acción de sus individuos^{10,11}. Sin embargo, en especies como *Oligoryzomys flavescens* no se registró una diferencia entre sexos en cuanto a la presencia de anticuerpos contra hantavirus^{17,18}.

En *Rattus norvegicus*, se encontró una asociación significativa entre la presencia de heridas²⁰ y la distribución de sexos²¹ con la seroprevalencia del hantavirus "Seoul". Contrariamente, en machos de *Calomys musculinus* se encontró mayor número de heridas que en hembras y los machos con heridas estuvieron más asociados a estar



infectados con el virus “Junín”⁷ al igual que lo que se registra para *Peromyscus maniculatus* y el hantavirus “Sin nombre”^{7,11,12,22-24}. Experimentos realizados en *O. longicaudatus* no demostraron una relación entre la presencia de heridas y la transmisión de AND³. Tampoco se encontró asociación entre la presencia de heridas en machos de *Akodon azarae* y la presencia de anticuerpos contra hantavirus “Pergamino”¹⁷. Si bien, se ha elaborado la hipótesis que la condición reproductiva en *P. maniculatus* estaría relacionada con una mayor transmisión del virus dado que esta condición puede influir sobre el contacto intra-específico¹³, Clay y cols.²⁵, encontraron evidencia de que el potencial de transmisión no estaba influido por la condición reproductiva.

A pesar de que los estudios realizados sobre la transmisión del virus en otros reservorios son numerosos, no se ha estudiado en profundidad cuáles son las características individuales intrínsecas de importancia que pueden estar asociadas a una mayor presencia de anticuerpos contra AND dentro de la población de *O. longicaudatus*. Entre las características de interés, la edad (adulta), asociada a categorías altas de masas corporales, y el sexo (macho) se sabe que distinguen las cohortes con mayor probabilidad de portar el virus^{16,19}. Sin embargo, la presencia de heridas y la condición reproductiva no han sido evaluadas.

Conocer los factores demográficos y las características corporales asociados con la infección de AND en la población de *O. longicaudatus* es importante ya que permite una mayor comprensión de los mecanismos de transmisión del virus en la población reservorio. Esto, a su vez, contribuye a mejorar el conocimiento sobre el riesgo relativo de contraer SCPH en humanos. El objetivo de este estudio fue determinar qué características individuales tales como sexo, edad, masa corporal, estado reproductivo y heridas, dentro de la población de *O. longicaudatus* influyen sobre la probabilidad de un individuo de presentar anticuerpos contra AND para relacionarlas con posibles mecanismos de transmisión del virus dentro de la población de *O. longicaudatus*.

Metodología

Para el análisis se realizó un estudio retrospectivo donde se consideraron todos los *O. longicaudatus* capturados en los muestreos realizados entre septiembre 2001 y agosto 2002²⁶ y febrero 2004 a diciembre 2005²⁷ en ambientes peridomésticos y silvestres de la Provincia del Neuquén, Argentina. Se descartaron del análisis los individuos capturados durante la floración de la caña coligüe (*Chusquea culeou*) de 2001, en el paraje El Contra, margen sur del lago Huechulafquén, por poseer características excepcionales y presentar masas corporales significativamente mayores a los individuos de sitios donde no se produjo este fenómeno natural. Cada roedor fue pesado y clasificado

como adulto, sub-adulto o juvenil según su masa corporal y su estado reproductivo (Machos: testículos escrotales o abdominales; Hembras: vagina perforada o no, preñada y/o lactogénica)^{28,29}. Además, para cada individuo se registró la presencia de heridas (cicatrices en oreja, cola u hocico, amputaciones parciales o totales de cola y dedos, presencia de edemas, habitualmente en patas) y se extrajo una muestra de sangre del seno retro-orbital del ojo para la determinación serológica. Para la detección de anticuerpos IgG específicos para AND se realizaron pruebas de ELISA de los sueros obtenidos de las muestras de sangre de los roedores³⁰. Este análisis se realizó en el Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, A.N.L.I.S. “Dr. Carlos G. Malbrán”, Buenos Aires, Argentina. Los individuos recapturados fueron sometidos a este procedimiento una vez por evento de captura. Durante ambos estudios fueron capturados 483 *O. longicaudatus* distintos. De todos los individuos capturados sólo fue posible obtener la información completa (serología y condiciones exo-morfométricas) de 409 individuos. A cada uno de los individuos *O. longicaudatus* capturados (unidad experimental) se lo clasificó como positivo (presencia de anticuerpos contra AND) o negativo (ausencia de anticuerpos contra AND) según el resultado de la serología. Todos los individuos de *O. longicaudatus* que presentaron serología positiva para AND fueron adultos y, a excepción de uno, todos resultaron ser machos (Figura 1). Por lo tanto, el sexo y la edad se descartaron del análisis estadístico por estar ya definida esta asociación.

El análisis estadístico se efectuó finalmente con 189 individuos machos adultos (28 de éstos con serología

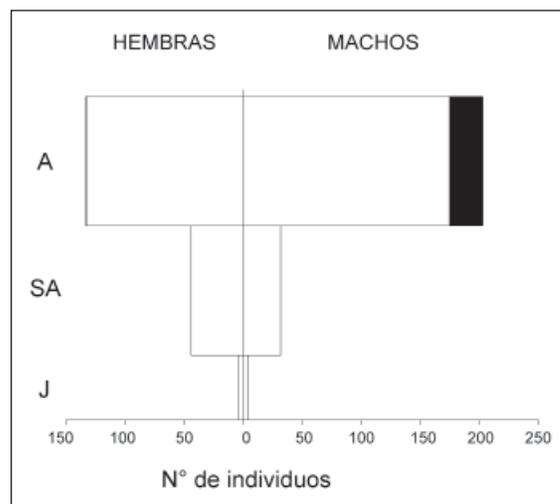


Figura 1. Distribución de clases etarias y de la seroprevalencia de infección por el virus Andes-Sur, AND (barras negras) en la población de *O. longicaudatus* de la provincia del Neuquén, Argentina. A = adulto; SA = subadulto; J = juvenil.



Tabla 1. Variables de la regresión logística binomial incluidas en el modelo que predice la probabilidad de que un individuo macho adulto de *O. longicaudatus* presente anticuerpos contra el virus Andes-Sur, AND

Variable	Descripción	Nivel de referencia
Serostatus	Variable respuesta binomial: presencia de anticuerpos contra AND =1; Ausencia de anticuerpos contra AND=0	
Condición reproductiva	Variable independiente dicotómica. Rep=individuo en condición reproductiva. No rep= individuo no reproductivo	No reproductivo
Heridas	Variable independiente dicotómica. Heridas=individuo que presenta heridas. No heridas= individuo sin heridas	No heridas
Masa corporal	Variable independiente continua.	

positiva para AND) a los cuales se les incorporó la información sobre el estado reproductivo, presencia de heridas y masa corporal como factores (Tabla 1). Para identificar los factores significativos y evaluar las relaciones existentes entre las características presentadas por los individuos y la presencia de anticuerpos contra AND, se utilizó un modelo de regresión logístico binomial siendo el estatus serológico (positivo o negativo) la variable respuesta dicotómica.

El modelo final se ha implementado utilizando el método secuencial de pasos hacia adelante (*forward stepwise*) utilizando la prueba de razón de máxima verosimilitud (*likelihood ratio*) para contrastar las variables a incluir o excluir del modelo. Como la verosimilitud es un valor pequeño se utiliza como medida de ajuste del modelo a los datos -2 veces el logaritmo de este valor (-2LL). Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar la desviación del modelo al incluir o no, una o más variables independientes. Para evaluar la bondad de ajuste del modelo se utilizó la prueba de Hosmer y Leveshew³¹; el ajuste global fue evaluado mediante los coeficientes de Cox y Snell y de Nagelkerke³².

Se expresó la razón de cocientes u “odds ratio” (OR) en función del valor de referencia (Tabla 1). El OR es el cociente entre la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo ciertas condiciones. Es una medida de tamaño de efecto.

Análisis estadístico

Se realizó utilizando el programa SPSS 17.0, IBM. Se calculó la sensibilidad (razón entre la frecuencia de aciertos positivos y la frecuencia total de positivos observados) y especificidad (proporción entre la frecuencia de aciertos negativos y la frecuencia total de negativos observados) para el modelo que presentó el mejor ajuste³³. Debido a que si bien la masa corporal está asociada con la edad (mayor masa, mayor edad), una mejor condición física (representada por un mayor tamaño tanto en masa como en longitud) podría estar identificando individuos dominantes, se estimó, en los casos que fue posible contar con los datos de largo del cuerpo, un índice de

masa corporal [IMC = masa/(largo cabeza-cuerpo)²]. Para analizar si existen diferencias significativas en las masas corporales medias o entre el IMC de los *O. longicaudatus* machos adultos con o sin serología positiva contra AND se utilizó una prueba de t^34 .

Resultados

Se analizaron 409 individuos *O. longicaudatus* de los cuales 29 presentaron serología positiva para AND (7,1%). Dentro de la población total de *O. longicaudatus*, con excepción de una hembra, sólo el segmento de machos adultos presentó anticuerpos contra AND, resultando en una seroprevalencia de infección para este subgrupo de 14,8% (machos positivos = 28; negativos = 161).

Mediante el método de pasos hacia adelante se obtuvo un modelo que incluyó a la variable masa corporal y a la variable categórica, presencia de heridas (Tabla 2). Si bien se incluyó en el análisis la variable condición reproductiva y las interacciones entre las variables masa corporal y heridas, éstas no resultaron significativas y se las excluyó en los modelos finales. El modelo final obtuvo un mejor ajuste (M_2 : -2LL = 95,94 vs M_1 : -2LL = 104,93) prediciendo 89,9% de la respuesta en relación al 88,8% que predice el modelo anterior, que sólo contempló la variable masa corporal. De manera general, este modelo presentó una alta especificidad (96,3%), es decir posee una alta capacidad para detectar los individuos seronegativos, pero una baja sensibilidad (53,6%) para detectar adecuadamente los individuos seropositivos. Las dos variables del modelo, masa corporal y heridas, tuvieron un efecto aditivo sobre la probabilidad de que un individuo *O. longicaudatus* macho adulto presente anticuerpos contra AND (Tabla 2).

La importancia de la presencia de heridas y la masa corporal en individuos con presencia de anticuerpos contra AND se observa en los OR (Tabla 2). La probabilidad de que un *O. longicaudatus* macho adulto presente serología positiva contra AND es 5 veces mayor en individuos heridos que en los que no presentan heridas.



Tabla 2. Resultados de los modelos estimados por medio de regresión logística binomial, que predicen la probabilidad de que un *O. longicaudatus* macho adulto que presenta condiciones específicas con respecto a su categoría de referencia, sea seropositivo contra el virus Andes-Sur, AND

		B	E.E.	Wald	g.l	Sig.	Exp (B)	95% I.C. para EXP (B)	
								Inferior	Superior
Modelo 1	Masa	0,263	0,045	32,860	1	< 0,001	1,301	1,189	1,424
	Constante	-10,462	1,634	40,961	1	< 0,001	2,86E-05		
Modelo 2	Heridas	1,609	0,540	8,863	1	0,002	4,998	1,732	14,418
	Masa	0,222	0,047	21,672	1	< 0,001	1,249	1,137	1,372
	Constante	-9,787	1,670	34,313	1	< 0,001	5,61E-05		

Se muestra para las variable de cada modelo el valor de su beta (B), el error estandarizado (EE), el coeficiente de Wald, los grados de libertad (g.l), la significancia estadística (Sig.) y el exponencial de beta (Exp (B)) con sus intervalos de confianza (95% I.C.)

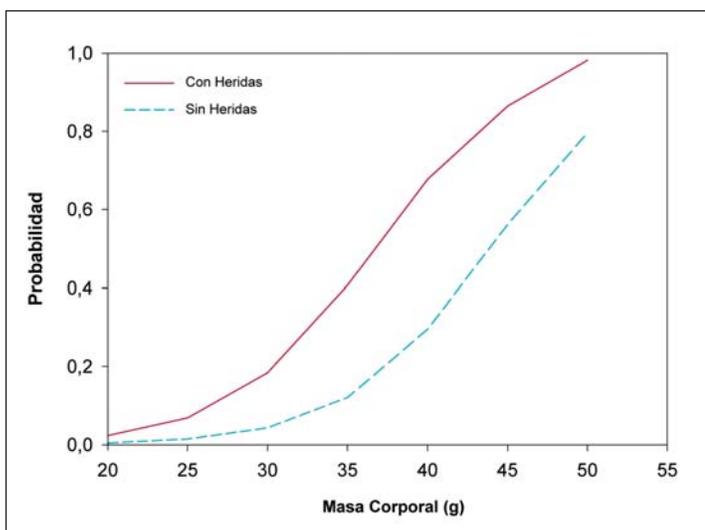


Figura 2. Gráfico derivado de la ecuación de la regresión logística que permite predecir la probabilidad de tener un resultado (seroestatus) "positivo" en un individuo de *O. longicaudatus* macho, adulto con o sin presencia de heridas en función de la masa corporal. $\text{logit}(p) = -9,788 + 1,609 \text{ heridas} + 0,223 \text{ masa}$.

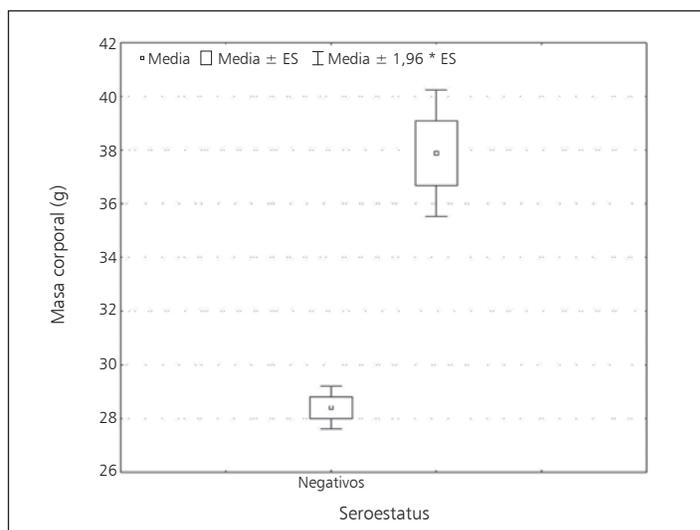


Figura 3. Masa corporal media en gramos (error estándar e intervalo de confianza) para machos adultos de *O. longicaudatus* con serología positiva o negativa para el virus Andes-Sur, AND.

De la misma manera, cada incremento en la unidad de masa corporal aumenta 1,2 veces la probabilidad de que un *O. longicaudatus* macho adulto presente anticuerpos contra AND (Tabla 2). De esta forma, un individuo macho adulto que presente heridas y una masa corporal de 44 g (valor modal registrado para este segmento y superior a la media de los machos adultos de esta especie) tiene una probabilidad de 0,84 de ser "positivo", mientras que los individuos con heridas pero masas corporales menores a 30 g presentan una probabilidad de ser "positivos" menor a 0,20 (Figura 2).

Considerando la relevancia que tuvo la variable masa corporal en la presencia de anticuerpos contra AND se

realizó una comparación entre las masas corporales de los individuos machos adultos, con o sin presencia de anticuerpos contra AND. Los individuos con presencia de anticuerpos contra AND (positivos) resultaron significativamente más pesados ($t_{(198)} = 8,39$; $p < 0,001$) que los que no presentaron anticuerpos contra este virus (negativos), siendo los positivos cerca de 10 g más pesados que los negativos (Figura 3). De la misma manera, el índice de masa corporal (IMC) resultó significativamente mayor ($t_{(102)} = 2,56$; $p = 0,01$) en individuos con serología positiva que en aquellos sin anticuerpos contra AND ($\text{IMC}_{\text{positivos}}: 0,33 \pm 0,05$; $n = 19$; intervalo = 0,24-0,43 y $\text{IMC}_{\text{negativos}}: 0,30 \pm 0,05$; $n = 83$; intervalo = 0,20-0,42).



Discusión

Este estudio identifica a los individuos machos y adultos como el segmento prácticamente exclusivo dentro de la población de *O. longicaudatus* que presenta anticuerpos contra AND. La asociación entre la seroprevalencia, la edad y el sexo ha sido asociada con la transmisión horizontal del virus dentro de la población reservorio^{10,11}. La mayor seroprevalencia encontrada en individuos machos adultos en relación con otros segmentos de la población, coincide con las observaciones reportadas para *O. longicaudatus* por otros autores^{16,19,35} y para otras especies: *A. azarae*¹⁷, *C. laucha*¹⁵, *C. glareolus*¹⁴, *Peromyscus* spp.^{7,9-13} y para *C. musculus* y virus "Junín"³⁶.

Como muestra el modelo de regresión logística, la población estudiada no está homogéneamente distribuida entre las distintas características puestas a prueba (masa corporal, heridas, condición reproductiva) por lo que un individuo de *O. longicaudatus* no muestra una probabilidad al azar de presentar anticuerpos contra AND. Particularmente dentro de la sub-población de *O. longicaudatus* machos adultos, las características individuales que más satisfactoriamente modelan la probabilidad de ser seropositivo contra AND o no, fueron la masa corporal y la presencia de heridas, siendo esta probabilidad mayor al 50% en los individuos con masas corporales superiores a los 37 g. Más aún, cuando comparamos las masas corporales medias de los machos adultos seropositivos éstas resultaron ser superiores, con 34% de diferencia a la media de los individuos seronegativos, en forma similar a lo reportado para esta misma especie en otro estudio¹⁹. La elevada masa corporal en individuos con presencia de anticuerpos ya se había planteado anteriormente como un factor de importancia en la transmisión potencial del virus en otros sistemas roedor-hantavirus^{7,20,22,24}. Estos estudios mostraron, también, una mayor proporción de individuos con heridas entre los roedores con anticuerpos contra hantavirus que entre los individuos sin anticuerpos. Sin embargo, no encuentran evidencia para afirmar que la presencia de heridas sea producto de una acumulación en el tiempo en individuos más viejos⁷. En nuestro estudio, si bien ambos factores resultaron importantes en la predicción de su *serostatus*, no se encontró una interacción significativa entre la masa corporal y la presencia de heridas. Si bien la presencia de heridas sugiere que los encuentros agresivos entre individuos serían un mecanismo probable de transmisión del virus, algunos estudios sugieren que la relación entre la presencia de anticuerpos y de heridas sería una consecuencia posterior a la infección no causante de esta^{13,20}. Específicamente, en *R. norvegicus* se encontró que los individuos infectados con virus Seoul eran más agresivos e invertían más tiempo peleando con intrusos que los no infectados, proponiendo que la infección por hantavirus sería la causante de este comportamiento²⁰.

Alternativamente, se propuso que la densidad podría estar causando un incremento en la agresividad y un incremento en la transmisión del virus pero a través de algún otro mecanismo independiente de la agresión, como podría ser la contaminación viral del ambiente³⁷. En todos los casos estas hipótesis necesitan ser puestas a prueba, sobretudo en este sistema *O. longicaudatus*-AND donde todavía hay muy poca información.

Los individuos de mayor masa corporal dentro de los adultos podrían estar identificando al segmento de mayor edad dentro de este grupo. La diferencia en seroprevalencia entre masas corporales dentro de los adultos, y por ende entre edad, sería consistente con la transmisión horizontal del virus, otorgando mayor probabilidad a los individuos más viejos de estar infectados, dado que estuvieron expuestos al virus durante un período mayor³⁸. De la misma manera, la condición reproductiva se presenta como un factor de baja influencia sobre la probabilidad de un individuo de presentar anticuerpos. Esto podría indicar que se necesitaría de un período prolongado de exposición al virus más que una condición puntual o estacional en la que se encuentra el individuo al momento de la captura y que podría modificar la conducta favoreciendo la transmisión. La longevidad dentro de los individuos machos adultos parece ser un factor crítico en la circulación y persistencia de AND. Sin embargo, dado que los individuos con serología positiva sólo fueron capturados una vez, es muy difícil estimar su longevidad de manera que nos permita correlacionar el incremento en su masa corporal con la edad. Por otro lado, si bien una mayor masa corporal estaría asociada con una mayor edad, una mejor condición física podría estar identificando individuos dominantes dentro de esta sub-población de machos adultos. En el presente estudio se observa que los individuos con serología positiva contra AND tenían también un mayor índice de masa corporal; ello podría sugerir que el hecho de ser dominantes los estaría exponiendo más al virus al estar más expuestos a enfrentamientos en defensa de sus recursos que otros individuos subordinados y/o por poseer áreas de acción más grandes. Sin embargo, la falta de recapturas en este segmento hace reconsiderar esta situación en la que se esperaría que los individuos dominantes sean residentes estables dentro de esta población. Por lo tanto, es necesario un estudio más intensivo donde sea posible monitorear a los individuos en su proceso de seroconversión de manera de obtener información más concluyente sobre estos aspectos.

En resumen, el sexo y la edad, son factores críticos conocidos para la circulación y persistencia del virus dentro de la población de *O. longicaudatus*. Nuestra observación fundamental es que la probabilidad de que un *O. longicaudatus*, macho, adulto con heridas presente anticuerpos contra AND aumenta con el incremento de la masa corporal, siendo esta probabilidad mayor que



80% en individuos con masas corporales mayores que 44 g. Sin embargo, el posible mecanismo de transmisión de AND dentro de la población de *O. longicaudatus* queda aún incierto, por lo que son necesarios estudios futuros que involucren un mayor número de individuos y un tiempo prolongado de seguimiento en su proceso de seroconversión.

Agradecimientos. Agradecemos muy especialmente a Paula Padula y al personal del Dpto. de Hantavirus, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán," Buenos Aires, Argentina, por el análisis serológico de las muestras de sangre de los roedores. A Lorena Laffitte por revisar el análisis estadístico de este manuscrito.

Resumen

Oligoryzomys longicaudatus es el principal reservorio del virus Andes Sur (AND) causante del síndrome pulmonar por hantavirus en la Patagonia. Aún se desconoce qué

características individuales están asociadas a una mayor presencia de anticuerpos contra AND en esta especie. En este estudio, mediante un modelo de regresión logística evaluamos qué características de *O. longicaudatus*, capturados en la Patagonia norte de Argentina, incrementan la probabilidad de un individuo de presentar anticuerpos contra AND para relacionarlos con posibles mecanismos de transmisión del virus dentro de la población. El sexo, la edad, la masa corporal y las heridas resultaron factores importantes para la circulación y persistencia del virus dentro de la población de *O. longicaudatus*. La probabilidad de que un *O. longicaudatus*, macho, adulto con heridas presente anticuerpos contra AND aumentó con el incremento de la masa corporal, siendo esta probabilidad mayor al 80% en individuos con masas corporales mayores a 44 g. Sin embargo, el posible mecanismo de transmisión de AND dentro de la población de *O. longicaudatus* queda aún incierto, por lo que son necesarios estudios futuros que involucren un mayor número de individuos y un tiempo prolongado de seguimiento en su proceso de seroconversión.

Referencias

- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 95-104
- Glass E. Hantaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 362-6.
- Padula P, Figueroa R, Navarrete M, Pizarro E, Cadiz R, Bellomo C, et al. Transmission study of Andes hantavirus infection in the wild sigmodontine rodents. *J Virol* 2004; 78 (21): 11972-9.
- Dohmae K, Okabe M, Nishimune Y. Experimental transmission of hantavirus in laboratory rats. *J Infect Dis* 1994; 170: 1589-92
- Botten J, Mirowsky K, Kusewitt D, Ye CY, Gottlieb K, Prescott J, et al. Persistent Sin Nombre virus infection in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) model: sites of replication and strand-specific expression. *J Virol* 2003; 77 (2): 1540-50.
- Bennett S G Jr, Webb J P, Madon M B, Childs J E, Ksiazek T G, Torrez-Martínez M, et al. Hantavirus (*Bunyviridae*) infections in rodents from Orange and San Diego counties, California. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 75-80.
- Douglass R J, Wilson T, Semmens W J, Zanto S N, Bond C W, Van Horn R C, et al. Longitudinal studies of Sin Nombre virus in deer mouse-dominated ecosystems of Montana. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 56 (1): 33-41.
- Glass G E, Childs J E, Korch G W, Le Duc J W. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol Infect* 1988; 101: 459-72.
- Childs J E, Ksiazek T G, Spiropoulou C F, Krebs J W, Morzunov S, Maupin G O. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for the new hantavirus in southern United States. *J Infect Dis* 1994; 169: 1271-80.
- Abbott K D, Ksiazek T G, Mills J N. Long-term hantavirus persistence in rodent population in central Arizona. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 102-12.
- Mills J N, Yates T L, Ksiazek T G, Peters C J, Child J E. Long-term studies of hantavirus reservoir populations in the southern United States: relational, potential and methods. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 95-101.
- Calisher C H, Sweeney W P, Mills J N, Beaty B J. Natural history of Sin Nombre Virus in Western Colorado. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 126-34.
- Douglass R J, Calisher C H, Wagoner K D, Mills J N. Sin Nombre virus infection of deer mice in Montana: characteristics of newly infected mice, incidence, and temporal pattern of infection. *J Wildl Dis* 2007; 43: 12-22.
- Olsson G, White N, Ahim C, Elgh F, Verlemyr A, Juto P, et al. Demographic factors associated with hantavirus infection in Bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (9): 924-9.
- Yahnke C J, Meserve P L, Ksiazek T G, Mills J N. Patterns of infection in Laguna Negra virus in wild populations of *Calomys laucha* in the central Paraguayan Chaco. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 26: 768-76.
- Cantoni G, Padula P, Calderon G, Mills J, Herrero E, Sandoval P, et al. Seasonal variation in prevalence of antibody to hantaviruses in rodents from southern Argentina. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 811-46.
- Suárez O, Cueto G, Cavia R, Gómez I, Bilenca D, Edelstein A, et al. Prevalence of infection with hantavirus in rodent populations of central Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 727-32.
- Mills J N, Schmidt K, Ellis B, Calderon G, Enria D, Ksiazek T. A longitudinal study of hantavirus infection in three sympatric reservoir species in agroecosystems on the Argentine Pampa. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7 (2): 229-40.
- Polop F J, Provencal M C, Pini N, Levis S C, Priotto J W, Enría D, et al. Temporal and spatial host abundance and prevalence of Andes Hantavirus in Southern Argentina. *EcoHealth* 2010; 7 (2): 176-84.
- Hinson E R, Shon S M, Zink M C, Glass G E, Klein S L. Wounding: the primary mode of Seoul virus transmission among male Norway rats. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70 (3): 310-17.
- Cueto G R, Cavia R, Bellomo C M, Padula P J, Suárez OV. Prevalence of infection with hantavirus in wild *Rattus norvegicus* and *R. rattus* populations of Buenos Aires City, Argentina. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 46-51.
- Mills J N, Ksiazek T G, Ellis B A, Rollin P E, Nichol S T, Yates T L, et al. Pattern of



- association with host and habitat: antibody reactive with sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southern United States. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 273-84.
- 23.- Mills J N, Child J E. Ecologic studies of rodent reservoirs: Their relevance for human health. *Emerg Infect Dis* 1998; 4 (4): 529-37.
- 24.- Calisher C H, Wagoner K D, Amman B R, Root J J, Douglass R J, Kuenzi A J, et al. Demographic factors associated with prevalence of antibody to Sin Nombre virus in deer mice in the western United States. *J Wildl Dis* 2007; 43: 1-11.
- 25.- Clay C A, Lehmer E M, Previtali A, St. Jeor S, Dearing M D. Contact heterogeneity in deer mice: implications for Sin Nombre virus transmission. *Proc Biol Sci* 2009; 276: 1305-12.
- 26.- Piudo L, Monteverde M J, Gonzales Capria S, Padula P, Carmanchahi P. Distribution and abundance of sigmodontine rodents in relation to hantavirus in Neuquén, Argentina. *J Vector Ecol* 2005; 30 (1): 119-25.
- 27.- Piudo L, Monteverde M J, Walker R S, Douglass R J. Rodent community structure and Andes virus infection in sylvan and peridomestic habitats in norwestern Patagonia, Argentina. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; 11 (3): 315-24.
- 28.- Meserve P L, Le Boulengé E. Population dynamics and ecology of small mammals in the northern Chilean semi-arid region. *Fieldiana Zoology New Series* 1987; 39: 413-31.
- 29.- Guthmann N, Lozada M, Monjeau J A, Heinemann K M. Population dynamics of five sigmodontine rodents of northwestern Patagonia. *Acta Theriologica* 1997; 42 (2): 143-52.
- 30.- Padula P J, Rossi C M, Della Valle M O, Martínez P V, Colavecchia S B, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol* 2000; 38: 3029-35.
- 31.- Hosmer D W, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley 1989.
- 32.- Visauta B. *Análisis estadístico con SPSS para Windows*. Madrid: McGraw-Hill 1998.
- 33.- Alderete AM. Artículo metodológico: fundamentos del análisis de regresión logística en la investigación psicológica. *Evaluar* 2006; 6: 52-67.
- 34.- Zar J H. *Biostatistical analysis*. Third ed. Printice-Hall, Upper Saddle River, New Jersey, USA 1996
- 35.- Torres-Pérez F, Navarrete-Droguett J, Aldunate R, Yates T, Mertz G, Vial P, et al. Peridomestic small mammals associated with confirmed cases of human hantavirus disease in Southcentral Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70 (3): 305-9.
- 36.- Mills J N, Ellis B A, Childs J E, Mc Kee K T, Maiztegui J, Peters C J, et al. Prevalence of infection with Junín virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51 (5): 554-62.
- 37.- Douglass R J, Semmens W J, Matlock-Cooley S J, Kuenzi A J. Deer mouse movements in peridomestic and sylvan settings in relation to Sin Nombre virus antibody prevalence. *J Wildl Dis* 2006; 42 (4): 813-8.
- 38.- Gieseke J. *Modern Infectious Diseases Epidemiology*. Edward Arnold, London 1994.