

VIGILANCIA DE AGENTES INFECCIOSOS TRANSMITIDOS POR ROEDORES (*RODENTIA*) DEL MUNICIPIO DE VILLAVICENCIO Y SU IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA



ANDRÉS CAMILO ROJAS GULLOSO
Estudiante

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS DEL TRÓPICO
MAESTRÍA EN MICROBIOLOGÍA TROPICAL
MONTERÍA, COLOMBIA
2021**

**VIGILANCIA DE AGENTES INFECCIOSOS TRANSMITIDOS POR ROEDORES (*RODENTIA*) DEL
MUNICIPIO DE VILLAVICENCIO Y SU IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de Magíster en
Microbiología Tropical**

ANDRÉS CAMILO ROJAS GULLOSO
Estudiante

LILIANA SÁNCHEZ LERMA, Ph.D
Directora

SALIM MATTAR V Ph.D
Co-director

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS DEL TRÓPICO
MAESTRÍA EN MICROBIOLOGÍA TROPICAL
MONTERÍA, COLOMBIA
2021**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Primer Jurado

Segundo Jurado

Tercer Jurado

Ciudad y fecha: _____

La responsabilidad ética, legal y científica, de las ideas, conceptos, y resultados del estudio serán de los autores (Artículo 61 del Estatuto de Investigación y Extensión de la Universidad de Córdoba. Acuerdo N° 093 del 26 de noviembre de 2002, Consejo Superior)

DEDICATORIA

A mi amada madre;

Por su templanza y esfuerzos al criar a tres niños ella sola, por enseñarnos sus valores característicos de responsabilidad, el respeto, solidaridad y el servicio por los demás sin recibir nada a cambio.

Nunca dejaré de sentirme orgulloso por quien eres.

Andruw

"El talento se desarrolla en la soledad, el carácter en el río de la vida".

Henry Drummond

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por estar presente en cada momento

A **Liliana Sánchez**, por su confianza, su amistad, su complicidad, por ser esa directora que buscó de la mejor manera que yo me superara día a día. Sus consejos, su honestidad, serenidad y sinceridad siempre la enmarcaron como una buena líder y guía en el desarrollo de este camino.

Al doctor **Salim Mattar** por abrirme las puertas de su institución y haberme permitido conocer el mundo de la investigación.

A **Verónica Contreras** por brindarme su atención y colaboración durante nuestros procesos de laboratorio.

A **German Arrieta** por su disposición y colaboración a que este proceso fuese posible.

A los estudiantes de la UCC Villavicencio, **Diego Chinchilla y Duvan Fuentes** por colaborarnos en los trampeos y a solucionar los inconvenientes en los terrenos.

A **Jorge Miranda, Vaneza Tique y Ketty Galeano** por siempre estar allí dispuestos a colaborar y responder a cada una de las dudas que se me presentaba en mis procesos de laboratorio.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	3
ESTADO DEL ARTE	4
IMPORTANCIA DE LOS ROEDORES EN SALUD PÚBLICA	5
ENFERMEDADES ASOCIADAS A RATAS Y RATONES.....	6
ENFERMEDADES BACTERIANAS TRANSMITIDAS POR ROEDORES (RODENTIA)	7
LEPTOSPIROSIS.....	7
PESTE NEGRA O BUBÓNICA (LA PLAGA).....	12
ENFERMEDADES PARASITARIAS TRANSMITIDAS POR ROEDORES (RODENTIA).....	15
TRIPANOSOMIASIS AMERICANA	15
ENFERMEDADES VIRALES TRANSMITIDAS POR ROEDORES (RODENTIA).....	19
HANTAVIRUS.....	19
ARENAVIRUS	24
MATERIALES Y MÉTODOS	29
MÉTODO DE CAPTURA DE RATAS Y RATONES.....	30
CAPTURA MEDIANTE TRAMPAS TIPO SHERMAN DE CAPTURA VIVA.....	30
TÉCNICAS DE LABORATORIO.....	32
IDENTIFICACIÓN DE ALGUNAS BACTERIAS DE IMPORTANCIA DE SALUD PÚBLICA TRANSMITIDAS POR ROEDORES.....	32
IDENTIFICACIÓN DE ALGUNOS VIRUS TRANSMITIDOS POR ROEDORES	34

RESULTADOS	39
Aspectos generales de la distribución y captura de los roedores (Rodentia) en el municipio de Villavicencio	39
Detección de algunos agentes infecciosos bacterianos transmitidos por roedores	46
Detección de algunos agentes infecciosos parasitarios transmitidos por roedores	49
Detección de algunos agentes infecciosos virales transmitidos por roedores	49
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	54
RECOMENDACIONES	55
REFERENCIAS	57
ANEXOS	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de las áreas muestreadas del municipio de Villavicencio, Colombia	30
Figura 2. Distribución espacial de las especies de roedores identificadas en el municipio de Villavicencio	42
Figura 3. Visualización de la electroforesis para la identificación del gen citocromo B y amplificación del control interno α -tubulina	43
Figura 4. Distribución de las especies de roedores según su área de captura	45
Figura 5. Visualización de producto amplificados del gen pflp32 para la detección de <i>Leptospira interrogans</i>	47
Figura 6. Visualización de producto amplificados del Yp para la detección de <i>Yersinia pestis</i>	48

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico por laboratorios de leptospirosis.....	11
Tabla 2. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para <i>Leptospira interrogans</i>	33
Tabla 3. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para <i>Yersinia pestis</i>	33
Tabla 4. Mezcla RT-1	34
Tabla 5. Mezcla RT-2	34
Tabla 6. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para Orthohantavirus	35
Tabla 7. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para Mammarenavirus	36
Tabla 8. Iniciadores de amplificación de α -tubulina como control interno de las pruebas.....	37
Tabla 9. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para <i>Trypanosoma cruzi</i>	38
Tabla 10. Áreas de capturas de ratas y ratones del municipio de Villavicencio	39
Tabla 11. Especies de roedores capturados en el municipio de Villavicencio (n=50).....	41
Tabla 12. Características generales de los roedores	44
Tabla 13. Especies y área de captura de roedores con amplificación del gen pflp 32 de <i>Leptospira interrogans</i>	46
Tabla 14. Especies y área de captura de roedores con amplificación del gen Yp de <i>Yersinia pestis</i>	48

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Clasificación de los Orthohantavirus del mundo	72
Anexo B. Clasificación de los Mammarenavirus del mundo	74
Anexo C. Plantilla de recolección de datos	76
Anexo D. Evidencias fotográficas del trabajo de campo.....	77
Anexo E. Evidencia fotográfica de la disección y extracción de órganos de los roedores capturados	78
Anexo F. Especies de roedores capturadas.....	79

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

OMS: Organización Mundial de la Salud

CDC: Centro para la prevención el control de enfermedades

INS: Instituto Nacional de Salud

PCR: Reacción en cadena de las polimerasas

RT-PCR: Transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa

PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

MAT: Prueba de Microaglutinación en títulos

IgM: Inmunoglobulina M

IIBT: Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico

dNTP: Desoxirribonucleotidos de trifosfato

Pb: Pares de base

MP: Marcado de peso molecular

EDTA: El ácido etilendiaminotetraacético

ECh: Enfermedad de Chagas

CCC: Cardiopatía Chagásica Crónica

SPH: Síndrome Pulmonar por Hantavirus

FHSR: Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

LCMV: Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus

LASV: Lassa Virus

FHV: Fiebre Hemorrágica Venezolana

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

RESUMEN

Introducción: Las infecciones zoonóticas, siempre han figurado entre la amplia gama de enfermedades humanas y la mayoría como la brucelosis, tuberculosis, peste bubónica, fiebre amarilla e influenza, provienen de animales domésticos, artrópodos, aves de corral y ganado. Los roedores, desempeñando un papel importante en la ecología y en la transmisión de nuevas enfermedades.

Objetivo: Se realizó una búsqueda de agentes infecciosos zoonóticos transmitidos por roedores (Rodentia) como parte de un programa de vigilancia en áreas periurbanas y rurales del municipio de Villaviciencio durante los años 2018-2020. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional-descriptivo, de corte transversal para vigilar la presencia de algunos agentes infecciosos zoonóticos

(*Leptospira spp*, *Yersinia pestis*, *Trypanosoma cruzi*, *Orthohantavirus* y *Mammarenavirus*) transmitidos por roedores mediante el uso de técnicas moleculares que permitirán conocer su importancia en la salud pública, y su impacto en la ecología de las enfermedades en una salud. **Resultados:** 50 roedores fueron capturados en áreas domiciliarias, peridomiciliarias y de campo. El 12% de los roedores amplificaron los marcadores *pflp32* para identificación de *Leptospira interrogans* y el 10% amplificaron el marcador *Yp* para la detección de *Yersinia pestis*, siendo *Rattus rattus* la especie con mayor frecuencia en ambos resultados. Durante la investigación no se logró amplificar los marcadores para *Trypanosoma cruzi*, *Orthohantavirus* y *Mammarenavirus*. **Conclusión:** Se confirmó la presencia de *L. interrogans* y de la posible presencia de *Y. pestis* en tejido renal y bazo de roedores sinantrópicos y silvestres de Villaviciencio lo que podría convertirse en un ciclo de infecciones en la región.

Recomendaciones: La vigilancia de poblaciones de roedores permite conocer la interacción entre los patógenos y sus huéspedes y otras especies ante enfermedades zoonóticas emergentes que a su vez permite implementar programas de prevención y control ante emergencias humanas, buscado estrategias de mitigación para dar respuestas eficaces y oportunas.

ABSTRACT

Introduction: Zoonotic infections have always been among the wide range of human diseases and most such as brucellosis, tuberculosis, bubonic plague, yellow fever and influenza, come from domestic animals, arthropods, poultry and livestock. Rodents, playing an important role in ecology and in the transmission of new diseases. **Aim:** A search for zoonotic infectious agents transmitted by rodents (*Rodentia*) was carried out as part of a surveillance program in periurban and rural areas of the municipality of Villavicencio during the years 2018-2020. **Methods:** An observational-descriptive, cross-sectional study was carried out to monitor the presence of some infectious zoonotics (*Leptospira spp.*, *Yersinia pestis*, *Trypanosoma cruzi*, *Orthohantavirus* and *Mammarenavirus*) transmitted by rats and mice of importance in public health, by means of the use of molecular techniques for the standardization of laboratory and surveillance protocols. **Results:** 50 rodents were captured in domiciliary, peridomiciliary and field areas. 12% of the rodents amplified the *pflp32* markers for the identification of *Leptospira interrogans* and 10% amplified the Yp marker for the detection of *Yersinia pestis*, with *Rattus rattus* being the species with the highest frequency in both results. During the investigation it was not possible to amplify markers for *Trypanosoma cruzi*, *Orthohantavirus* and *Mammarenavirus*. **Conclusion:** The presence of *L. interrogans* and the possible presence of *Y. pestis* were confirmed in renal tissue and spleen of synanthropic and wild rodents from Villavicencio, which could become a cycle of infections in the region. **Recommendations:** Surveillance of rodent populations allows knowing the interaction between pathogens and their hosts and other species in the face of emerging zoonotic diseases that in turn allow the implementation of prevention and control programs in human emergencies, seeking mitigation strategies to provide effective and timely responses.

Keywords

Zygodontomys brevicauda, *Yersinia pestis*, *Leptospirosis*, *Orthohantavirus*, *Mammarenavirus*, *Trypanosoma cruzi*

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años se ha visto un incremento de enfermedades infecciosas en humanos y de éstas, más del 70% son zoonóticas(1). Sin embargo, con los cambios en el medio ambiente, el comportamiento humano y el hábitat, estas infecciones surgen cada vez más de especies de vida silvestre al contacto con animales domésticos y el hombre causando brotes recurrentes de enfermedades, como la enfermedad por el virus del Ebola, la salmonelosis y más recientemente la COVID-19 causada por el nuevo coronavirus, que tienen el potencial de causar pandemias.(2–4).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades zoonóticas representan un importante problema de salud pública debido a la estrecha relación entre el humano con los animales en el medio agrícola, la vida cotidiana (animales de compañía) y el entorno natural (5). Además, los múltiples patógenos que existen (bacterias, parásitos, virus, priones) pueden propagarse de diferentes formas, sea por contacto directo o indirecto (6).

Muchos son los factores que conducen a la aparición de enfermedades zoonóticas como la modernización de las prácticas agrícolas, particularmente en países en desarrollo, la destrucción del hábitat o los ecosistemas, la invasión humana y el cambio climático, que perturban la ecología de los microorganismos potenciando su patogenicidad e influyendo en el comportamiento y la adaptación de los animales de vida silvestre en las actividades humanas(3,7–9). Las anteriores condiciones permitieron que los roedores se extendieran cada vez más convirtiéndolos en los mamíferos más abundantes sobre la tierra (1,7).

Los roedores, son el grupo más diverso y amplio entre los mamíferos(1), desempeñando un papel importante en la ecología de los hábitat tropicales como dispersores de semillas, controladores de algunas poblaciones de insectos, ayudando a la polinización de algunas plantas y además, hacen parte de la cadena alimentaria de serpientes, otros mamíferos y algunas aves(10,11). Sin embargo, un grupo pequeño de estos roedores son considerados plagas debido a su hábito de roer causando pérdidas económicas en las compañías agropecuarias debido al daño en cultivos, alimentos y trayendo implicaciones para la salud humana mediante la transmisión de aproximadamente 35 enfermedades de importancia en salud pública, entre ellas el síndrome pulmonar por *orthohantavirus*, la coriomeningitis linfocítica, fiebres hemorrágicas, la peste bubónica, la leptospirosis entre otras(12).

En Colombia, se realiza vigilancia activa de algunas infecciones de notificación obligatoria y algunas de estas son transmitidas por roedores como la leptospirosis, la peste y la tripanosomiasis americana, pero este monitoreo activo solo se realiza en personas que manifiestan síntomas, olvidando que la mayoría de estas enfermedades comienzan como patologías propias de algunos animales para luego convertirse en zoonóticas (2,5).

Realizar la vigilancia desde los vectores asociados a las enfermedades emergentes y aquellas olvidadas es fundamental para poder monitorear y comprender los impactos de estos cambios en las interacciones entre los patógenos y sus huéspedes y entre el huésped y otras especies. Comprender estos factores e impactos logrará el desarrollo de estrategias de mitigación y permitirá una respuesta eficaz y oportuna frente a los eventos. Por tal razón, el presente trabajo buscó realizar una vigilancia de algunos agentes infecciosos zoonóticos transmitidos por roedores (Rodentia) en áreas periurbanas y rurales del municipio de Villavicencio mediante el uso de técnicas moleculares para la detección de diferentes patógenos de impacto en salud pública.

Con base en lo mencionado anteriormente nos preguntamos lo siguiente

¿Cuáles son las especies de roedores con las que el humano tiene mayor contacto en áreas periurbanas y rurales del municipio de Villavicencio?

¿Qué tan estrecha es la relación de los roedores sinantrópicos con las especies silvestres?

¿Cuáles son las infecciones zoonóticas más frecuentes encontradas en los roedores en las zonas periurbanas y rurales del municipio de Villavicencio?

OBJETIVOS

GENERAL

Realizar una vigilancia de algunos agentes infecciosos zoonóticos transmitidos por roedores (Rodentia) en áreas periurbanas y rurales del municipio de Villavicencio durante los años 2018-2020.

ESPECÍFICOS

- ❖ Establecer la distribución espacial de las especies de roedores en las zonas de Villavicencio.
- ❖ Detectar la presencia de algunos agentes infecciosos zoonóticos transmitidos por roedores

ESTADO DEL ARTE

Los roedores (orden *Rodentia*) representan un 42% de la biodiversidad mundial de mamíferos con más de 2 277 especies vivientes a nivel mundial. Como grupo, presentan una distribución cosmopolita (menos la Antártida) y se pueden encontrar en diversos tipos de hábitats (11,13). Ecológicamente, este grupo de mamíferos es importante en los ecosistemas del mundo, ya que interviene en diversos procesos como la depredación y dispersión de semillas, el control de poblaciones de insectos y la polinización de algunas plantas. Sin embargo, el papel positivo de los roedores en los ecosistemas se ha minimizado por el efecto negativo de unas pocas especies, las cuales han causado y continúan causando problemas a los seres humanos, tales como daños a los cultivos y transmisión de enfermedades (14).

En Colombia, los roedores constituyen el segundo grupo más diverso dentro de los mamíferos. Los reportes indican que están presentes 11 familias, 47 géneros y 135 especies, siendo los *Muridae* la familia más abundante entre los mamíferos (10,15,16). La característica morfológica más distintiva de los roedores es la presencia de un único par de incisivos frontales, tanto superiores como inferiores. Estos dientes son de crecimiento continuo (2 a 5 mm por semana), tienen el borde cortante y en forma de cincel y están separados de los premolares y molares por un espacio llamado diastema, producto de la ausencia de incisivos y de caninos. La cara anterior de los incisivos está cubierta por una sustancia dura llamada esmalte, mientras que la posterior es de dentina, un material más blando. Los molares y premolares se presentan en número de dos a cinco y su morfología es variable entre familias (11,13,17,18). Los roedores se clasifican en tres grupos principales: *Sciuromorpha* (ardillas, marmotas y castores), *Myomorpha* (ratas, ratones y otras especies similares) e *Hystricognathi* (caviomorfos y algunos grupos del Viejo Mundo como por ejemplo los puercoespines) (13,19).

Los roedores son animales principalmente nocturnos, por lo tanto, tienen habilidades especiales para alcanzar y localizar el alimento y refugio, y para escapar de los predadores en la oscuridad (17,20). Sus sentidos agudizados son capaces de permitirle detectar rastros mediante sus heces y orina, puede detectar olores no característicos de ellos evitando caer en las trampas, tiene un sentido auditivo muy desarrollado y son extremadamente sensibles a ruidos o imprevistos. Los ojos están especializados para la visión nocturna y además, tienen buena percepción de la profundidad y son capaces de evaluar correctamente el esfuerzo requerido para realizar cualquier tipo de saltos (15,17,20). Las ratas y ratones presentan habilidades físicas como cavar, trepar, nadar, roer que los hace tolerante en los

desastres naturales y les permite la sobrevivencia de estos, además de su sistema reproductor prolífico que le permite dar gran cantidad de camadas por estaciones permitiendo unas altas tasas de reproductividad y un aumento poblacional.

IMPORTANCIA DE LOS ROEDORES EN SALUD PÚBLICA

Los roedores juegan un papel como indicadores de ecosistemas que han sido perturbados por las actividades humanas generando uno de los problemas de más difícil solución dentro del universo de control de vectores y reservorios, debido a la elevada tasa de natalidad, el amplio espectro de nichos ecológicos ocupados, su heterogéneo repertorio de conductas alimentarias y su singular capacidad de adaptación a las restricciones impuestas por el hombre, que tiene como resultado final la presencia de estas especies en la mayor parte de los ecosistemas antrópicos del planeta (10,11,17)

Muchas especies de roedores silvestres tienen relativamente poco contacto con el hombre y con los animales domésticos; sin embargo, ellos pueden mantener en circulación a agentes infecciosos en focos endémicos, por largos períodos de tiempo (18). Cuando los roedores comensales en áreas rurales, entran en contacto con especies silvestres pese a su restricción particular de moverse en cortas distancias, los organismos infecciosos pueden ser transmitidos de forma directa (por contacto con orina, heces, excreciones de los roedores infectados o con alimentos contaminados) o de forma indirectamente (a través de picaduras o mordeduras de vectores tales como insectos, garrapatas, acáridos, pulgas, piojos, mosquitos, etc.) permitiendo que los roedores comensales, quienes viven en íntimo contacto con el hombre y los animales domésticos, tengan como resultado de enfermedades inusuales (17,18)

Durante las últimas décadas, el crecimiento poblacional, la urbanización, el cambio climático y las actividades humanas han provocado la aparición de muchas enfermedades emergentes y re emergente transmitidas por vectores (21). La importancia de los roedores comensales y silvestres, es que circulan como vectores, portadores o reservorios de infecciones y enfermedades que pueden transmitirse en su mayoría de forma indirecta por medio de orina, heces, pulgas, picaduras de mosquitos, piojos (12), que con facilidad afectan al hombre convirtiéndose en una problemática de impacto para las clases sociales más desfavorables que carecen de condiciones básicas de sanidad o que están asociados a algún tipo de actividad ambiental que permite el contacto con estos roedores como los médicos veterinarios, los agricultores, los ganaderos etc (10,18). En este sentido, el interés

de los implicados en salud pública humanas es que estas clases sociales o poblaciones vulnerables con escasa sanidad carecen de condiciones básicas para el control, el diagnóstico, en algunos casos el tratamiento y de la investigación para el descubrimiento de estos tipos de enfermedades.

Los pequeños roedores son los mamíferos más abundantes en la tierra con hábitos nocturnos capaces de vivir en todos los biomas y ecotopos con distribución en todos los estratos forestales con excepción de la Antártida (3,7). Aunque su periodo de vida es de 2-3 años (17), estos son caracterizados por actuar como vector y reservorio, además de su alta capacidad para mantener diferentes agentes infecciosos durante largos periodos de tiempo(14). Los roedores actúan también como reservorios secundarios tanto en hábitats domésticos como silvestres donde desempeñan un papel en la ruta de transmisión oral como parte de la cadena alimentaria de depredadores más grandes contribuyendo a la dispersión de los diferentes agentes infecciosos(14,22). Estos conocimientos permiten trabajar con este modelo (Roedores pequeños) como estrategia de vigilancia ante los diferentes patógenos.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A RATAS Y RATONES

Según el Centro de Enfermedades de Control y Prevención (CDC), en términos de salud humana, se ha determinado que los roedores propagan cerca de 35 enfermedades en todo el mundo de manera directa e indirecta, que pueden causar brotes de enfermedades y a menudo con alta morbilidad y cierta mortalidades como por Ej: la peste (*Yersinia pestis*), la salmonelosis (*Salmonella typhimurium*; *S. enteritidis*), la leptospirosis (*Leptospira spp.*), el tifo murino (*Rickettsia typhi*), la coriomeningitis linfocítica (Arenavirus), el síndrome pulmonar hemorrágico por Hantavirus, las fiebres hemorrágicas por Arenavirus, la encefalitis equina venezolana por Alphavirus, la rabia por Rhabdovirus, la fiebre maculosa de las Montañas rocosas (*R. rickettsii*) y la tularemia (*Francisella tularensis*) tripanosomiasis americana (*Trypanosoma cruzi*) (5,8,9,12,17). En este trabajo solo se mencionarán aquellas que fueron estudiadas.

ENFERMEDADES BACTERIANAS TRANSMITIDAS POR ROEDORES (RODENTIA)

LEPTOSPIROSIS

Descrita por primera vez por Adolf Weil en 1886 y aislada en 1916 en Japón a partir de un cobayo experimental con sangre de personas infectadas (23). La leptospirosis es una zoonosis infecciosa distribuida por todos los continentes excepto la Antártida, que afecta diversas especies de animales salvajes, domésticos y al hombre. Actualmente es considerada una enfermedad infecciosa emergente debido a los brotes epidémicos que ocasiona, en su mayoría asociados a desastres naturales tales como inundaciones y en actividades agrícolas (24,25), también es un problema de salud pública ya que puede ir desde una enfermedad asintomática, con cuadros incapacitantes hasta las formas graves que pueden terminar en la muerte del paciente (26).

Taxonomía: *La leptospirosis es una enfermedad causada por una espiroqueta del género Leptospira, que pertenece a la familia Leptospiraceae e incluida en el orden Spirochaetales, se clasificó según sus determinantes antigénicos, como el complejo interrogans (después L. interrogans sensu lato) siendo el complejo patógeno, y las otras en el complejo biflexa (después L. biflexa sensu lato) que agrupa principalmente a las saprófitas o comúnmente llamadas bacterias no patógenas (27,28). Actualmente existen más de 60 serovares de L. biflexa y más de 260 serovares agrupados en 25 serogrupos dentro de L. interrogans (29). Ésta espiroqueta se caracteriza por su morfología filiforme y helicoidal que posee unas curvaturas en forma de gancho en sus extremos, que facilitan su penetración en los tejidos, tiene dos flagelos periplasmáticos con inserciones polares localizadas en el espacio periplasmático, los cuales le confieren gran movilidad (30)*

Transmisión: *La transmisión de la Leptospira requiere de una circulación enzoótica entre los reservorios animales en donde la mayor participación es exclusiva de huéspedes ratones (31). Una vez se cumpla este ciclo, la transmisión de la enfermedad al hombre ocurre por contacto directo con los fluidos de los animales infestados, siendo el mayor riesgo para adquirir la zoonosis y el contacto indirecto por aguas, suelos y alimentos contaminados en donde la mayoría está asociados a desastres naturales tales como inundaciones y en actividades de campo como las agrícolas y pecuarias (24,29,31). Muchas especies de mamíferos y anfibios pueden actuar como reservorios de Leptospira y haber convivido con estas por mucho tiempo, lo que ha permitido relacionar el serovar con una especie animal por Ej: el serovar Pomona se ha reportado que tiene como reservorio a los cerdos, el*

serovar *Hardjo* a las vacas, el serovar *Icterohaemorrhagiae* a las ratas (26), sin embargo, en las ratas y ratones se han encontrado diferentes serovares que dependen de las condiciones medio ambientales de cada región (24).

Patogenia: *Leptospira spp* son capaces de penetrar en los hospederos a través de heridas de la piel, por mucosas de nasofaringe, esófago o por los ojos e inmediatamente generan una infección sistémica, debido a su paso a través de los tejidos por vía hemática, se disemina por todo el cuerpo y se sospecha que aparece con mayor frecuencia en algunos órganos como el hígado, riñones, corazón y músculo esquelético con un periodo de incubación de 1 a 2 semanas (28,31). Este microorganismo no es una bacteria intracelular facultativa; al parecer, esta observación in vitro dentro de las células, sólo es transitoria en células que no son fagocitos profesionales por lo que se sospecha que la bacteria lo usa como forma de diseminación hacia los órganos blancos y para evadir la respuesta del sistema inmune lo que puede permitir exposición pero no infección (23).

Estas presentan varias lipoproteínas de membrana, las cuales desempeñan un papel muy importante en la interacción huésped-patógeno. Entre estas proteínas la más abundante, y por lo tanto el antígeno más importante, es una lipoproteína denominada LipI32, Lipoproteína de membrana altamente conservada en las especies patógenas de *Leptospira spp*, siendo bien conocido por su perfil proteico y que es un antígeno inmunodominante durante la infección la cual no tiene homólogo en las especies no patógenas (23,30,31).

Manifestaciones clínicas: La leptospirosis humana pueden ocurrir de forma asintomática o cursar como una enfermedad aguda febril bifásica con un período de incubación que varía entre 2 y 30 días; con fiebre, normalmente de 39 °C, aparece de forma súbita con dolor de cabeza, malestar general y dolor muscular, especialmente en las áreas lumbares y pantorrillas, inyección de la conjuntiva y erupción cutánea; estos síntomas permanecen alrededor de una semana y cuenta con una transmisibilidad que puede ir de uno a 11 meses, pasada la fase aguda de la enfermedad o fase leptospirémica, La inmunidad surge después de la infección y es específica para el serovar infectante (26,30,31).

La enfermedad presenta un segundo pico febril y cualquiera de las siguientes complicaciones: dolor muscular severo, ictericia, falla renal y hemorragias, lo que se conoce como síndrome de Weil; en algunos casos puede presentar miocarditis con arritmias y la presentación de una cardiopatía muy

característicos de pacientes con enfermedad de Chagas en personas latinoamericanas (30). La severidad de la enfermedad dependerá del serovar involucrado, del tamaño del inóculo, la edad y el estado inmunológico de la persona (23,26,29,32). En la mayoría de los casos el diagnóstico clínico diferencial puede ser complicado llegando a convertirse en un síndrome febril agudo no palúdico que con frecuencia confunde al médico (26).

Desde el punto de vista económico, *Leptospira spp* representa un problema en las granjas porcinas dado que se manifiesta con signos como aborto, disminución en el número de lechones, nacimiento de lechones débiles e infertilidad temporal, además, cuenta con mayor riesgo de infestación de otras especies de animales domesticas o silvestres.

Epidemiología: Las leptospiras infectan un amplio rango de huéspedes animales, especialmente mamíferos y algunos vertebrados de sangre fría y sus reservorios o huéspedes de mantenimiento donde la bacteria permanece en los túbulos renales proximales sin causar ningún daño en estos animales (33). Las ratas y ratones han sido identificadas como huéspedes de mantenimiento de las serovariedades Icterohaemorrhagiae y Copenhageni; ratones de Arborea de Ballum y Bin; ganado vacuno de Pomona, Hardjo y Grippotyphosa; cerdos de Pomona, Tarassovi y Bratislava; perros de Canicola y marsupiales de Grippothyphosa (27,30). En un estudio realizado en los llanos orientales de Colombia por Morales-Cabezas y colaboradores, los serovares encontrados en las tres especies de roedores capturados fueron Pomona (7,1%), Canicola (42,8%) y Bratislava (100%), demostrando que cualquier especie de roedor puede ser portador de otros serovares de *Leptospira* (34).

La leptospirosis como enfermedad zoonótica afecta a los seres humanos en entornos rurales y urbanos y en países industrializados y en desarrollo. Cuenta con más de un millón de casos de enfermedad grave y alrededor de 60.000 muertes reportadas anualmente, que ocurren en una amplia variedad de entornos ambientales, y con un mayor impacto en la salud pública de las regiones tropicales y subtropicales(29,35). Es una enfermedad significativamente infradiagnosticada debido a su amplio cuadro clínico y síntomas que son comunes a varias otras enfermedades(26).

Según datos divulgados por la OMS, a través del reporte de la carga epidemiológica de la leptospirosis(36), se ha estimado que en el mundo la incidencia media anual de esta enfermedad es de cinco casos por 100 000 habitantes. África, Pacífico Occidental y las Américas son las regiones con las mayores incidencias medias, correspondiendo a 95,5; 66,4 y 12,5 casos por 100 000

habitantes, respectivamente(30). Según Pampas y colaboradores, muestra los países con mayor incidencia de latino América: Costa Rica 67,2, Uruguay 25, Cuba 24,7, Brasil 12,8, Ecuador 11,6, Argentina 9, Venezuela 3,8, Chile 1,6, Colombia 1,6 y Panamá 1,3. En Seychelles había 432,1, Trinidad y Tobago 120,4, Sri Lanka 54, Tailandia 48,9, El Salvador 35,8, y Nicaragua 23,3 (37).

En Colombia, la leptospirosis está incluida en el sistema de vigilancia epidemiológica (SIVIGILA) desde el año 2007, históricamente la incidencia acumulada de la enfermedad oscila entre 1,15 a 2,72 casos por 100.000 habitantes(38). Actualmente la leptospirosis no ha disminuido a través del tiempo, sino que hubo un cambio en la definición de caso confirmado y esto ha hecho que se tengan incidencias muy bajas en los últimos años (0,20 año 2019 y 0,13 año 2020), por una subconfirmación por laboratorio de la enfermedad, debido a que no se están tomando las muestras pareadas para prueba MAT (Gold estándar) (38).

Diagnóstico de laboratorio: Debido a que las manifestaciones clínicas de la leptospirosis varían en tipo y gravedad tanto en los hombres como en animales, es difícil su diagnóstico clínico, dado que puede llegar a confundirse con otras enfermedades con síntomas similares, por esta razón se hace necesaria la confirmación de los casos mediante pruebas de laboratorio y donde el tipo de muestra puede influenciar en el resultado. Entre las pruebas se incluyen técnicas serológicas para la detección de anticuerpos (serodiagnóstico); cultivo y observación de la bacteria a partir de sangre, orina, LCR y tejidos; detección de antígenos en tejidos y biología molecular (23,27,39,40).

Según la guía para la vigilancia por laboratorios de *Leptospira* del Instituto Nacional de Salud (INS) en pacientes con sospechas de leptospirosis, se les puede realizar los siguientes métodos de laboratorios según indica la **tabla 1**. Sin embargo, al momento de realizar estudios ecoepidemiológicos en campo, las técnicas pueden variar según lo deseado.

1. **Pruebas serológicas:** La serología aplicada en casos de leptospirosis nos da aproximación para el diagnóstico; durante tiempo se ha usado la prueba de microaglutinación de títulos (MAT) la cual tiene alta sensibilidad y especificidad y es la prueba estándar de referencia para la diagnóstico serológico de leptospirosis (27). Esta prueba indica presuntivamente los serogrupos circulantes en la población, teniendo en cuenta que pueden ocurrir reacciones cruzadas entre ellos; adicionalmente se ha demostrado que el MAT no puede ser usado como predictor confiable de la serovariedad infectante (30).

Tabla 1. Diagnóstico por laboratorios de leptospirosis.

Método	Fase de la enfermedad	Muestras de estudio			
		Sangre	LCR	Orina	Biopsia
Cultivo en medio Fletcher	Después de 3 días y en sangre máximo hasta 10 días después del inicio de síntomas. En orina a partir de los 7 días de inicio de síntomas	+	+	+	+
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Después del día 3	+	+	+	+
Prueba de anticuerpos IgM	Después del día 5	+	-	-	-
Prueba de títulos de Microaglutinación (MAT)	Primera muestra inicio de síntomas (fase aguda) segunda muestra (fase convaleciente) con intervalo entre muestras de 10-15 días	+	-	-	-
Estudios histopatológicos	Post mortem	-	-	-	+

Fuente. Guía para la vigilancia por laboratorio de leptospirosis, Instituto Nacional de Salud, 2019 (39).

2. **Cultivo.** Se debe considerar la fase en que se encuentra la infección como lo recomienda el INS. Por lo general, durante la fase aguda, la bacteria se localiza en circulación durante los primeros siete a 10 días de la enfermedad, momento adecuado para realizar el muestreo y cultivo de sangre heparinizada. El LCR puede ser cultivado durante los primeros 10 días de la enfermedad, en tanto que la orina lo es a partir de la segunda a la cuarta semana de la enfermedad (23).
3. **Diagnóstico molecular.** La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es una técnica altamente sensible, que busca los blancos de amplificación como los segmentos del ARNr 16S, 23S, genes *secY*, *flaB*, el gen *lipL32* o *gyrB* específicos de la bacteria (23,30). Aunque algunos autores refieren que la PCR puede ser de baja sensibilidad, algunos estudios han demostrado que si no se tiene claro el tipo de muestra y la fase de la enfermedad estas pueden generar falsos negativos o falsos positivos (30,39,40).

PESTE NEGRA O BUBÓNICA (LA PLAGA)

La peste negra o bubónica ha sido una enfermedad con recorrido histórico trascendental en la humanidad, conocida por tres grandes pandemias (La peste de Justiniano, La peste negra y la peste del siglo XIX) que coincidieron con apariciones súbitas, gran extensión, evolución y una elevada mortalidad en humanos y animales provocando un impacto negativo en distintas dimensiones como social, sanitario y económico (41). Ésta es una enfermedad zoonótica identificada por primera vez en 1894 por el trabajo en conjunto de los médicos Alexandre Yersin a quien se debe el nombre del agente bacteriano y Kitasato Shibasuburo (42–44), donde tiempo después se conoció que los roedores, principalmente los sinatropicos (*R. rattus*, *R. norvegicus* y *M. musculus*) son los huéspedes primario y la pulga (*Xenopsylla cheopys*) actúa como vector de transmisión entre la rata y la personas (41,45). Esta es una enfermedad considerada del pasado pero que presenta brotes en distintas parte del mundo demostrando que puede ser re-emergente, causando septicemias, neumonías y adenopatías con casos fatales desde un 30 a 100% si no se trata a tiempo (46,47).

Taxonomía: *La peste negra o bubónica es causada por el agente bacteriano Yersinia pestis, perteneciente a la familia de las Enterobacteriaceae, con una morfología de cocobacilo gram-negativo no móviles no esporulado, con un color típico bipolar a las coloraciones de Giemsa y Wrigth (45,48). Las Yersiniaes constituyen al menos 18 especies reconocidas en todo el mundo, de las cuales solo 3 son patógenas para el hombre (Y. pestis, Y. pseudotuberculosis y Y. enterocolitica) (49), y se caracterizan por tener un plásmido de virulencia (pYV/pCD1) que regula proteínas de la membrana externa como la Yops, que tiene efectos translocados en la célula huésped a través de los sistemas de secreción tipo III (SST3) (50,51).*

Transmisión: *Los roedores son los principales reservorios vertebrados de la peste, y casi todos los casos humanos están asociados con epizootias de roedores (52). La peste se encuentra en focos endémicos diseminados por todo el mundo y estos involucran diferentes especies de roedores y pulgas, cada uno con su propia ecología y predilección por las enfermedades (49). El mantenimiento en la naturaleza implica ciclos enzoóticos en los que las especies de roedores son relativamente resistentes y sus pulgas asociadas mantienen una transmisión de bajo nivel, en donde estos ciclos enzoóticos presentan poco riesgo de infección humana (53). Periódicamente, y quizás en relación con las condiciones climáticas, la infección se propaga a las especies de roedores más susceptibles, lo que desencadena una epizootia amplificada con la muerte masiva de roedores y la rápida dispersión*

de las pulgas infectadas. Los ciclos epizooticos aumentan el riesgo de transmisión a los humanos, especialmente si involucran especies de roedores sinantrópicos (animales que viven en estrecha asociación con los seres humanos, tales como R. rattus, R. norvegicus y M. musculus.) y los felinos, entre otros que viven muy cerca de los humanos (45,53). Los carnívoros pueden infectarse después de la ingestión de roedores contaminados, pero los perros y los cánidos son resistentes a la peste. Aunque los perros rara vez se enferman clínicamente de peste, pueden desempeñar un papel importante al transportar pulgas de los roedores al hogar (52).

Yersinia pestis puede persistir en el suelo durante varios meses, lo que puede contribuir a la persistencia a largo plazo de focos de peste en el ciclo enzoótico. Los humanos son huéspedes que se infectan de manera indirecta a través de picaduras de pulgas (riesgo de contraer la peste bubónica), contacto directo con tejidos o secreciones de animales y al momento de manipular cadáveres infectados (riesgo de padecer septicemias y muertes). La transmisión por pulgas es especialmente común durante las epizootias cuando las pulgas buscan fuentes de sangre alternativas debido a la muerte de su huésped roedor (52,53).

Patogenia: Una vez se inocule la bacteria mediante la picadura de la pulga, comienza una fase inicial de invasión tisular en la que las bacterias acceden a las vísceras desde la dermis hasta llegar al sistema linfático, este proceso puede ser traumático, como lo demuestra la linfadenopatía, muchas de las bacterias inoculadas son fagocitadas y eliminada por los linfocitos polimorfonucleares; sin embargo, algunas son captadas por células mononucleares incapaces de matarlas y son transportadas a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales (49,53).

Durante su multiplicación en los ganglios linfáticos, las bacterias comienzan a expresar el antígeno de la envoltura F1, lo que mejora su capacidad para resistir la fagocitosis posterior por los leucocitos polimorfonucleares (53). Dentro del ganglio linfático, los bacilos estimulan una intensa respuesta inflamatoria que es detectable clínicamente como un bubón y en el peor de los casos la proliferación comienza hasta que los organismos invaden el hígado, el bazo y los pulmones llegando a causar la muerte (54).

Manifestaciones clínicas: Teniendo en cuenta la transmisión de la enfermedad y reconociendo el papel de los roedores en los diferentes ciclos de transmisión, algunos estudios han demostrado cómo estos reservorios pueden manifestar síntomas muy similares a las infecciones en humanos y a su vez pueden mantener el patógeno por mucho tiempo (55). La infección por peste puede manifestarse en humanos en tres formas clínicas: bubónica, septicémica y neumónica.

La peste bubónica es la más común y se caracteriza, tras un periodo de incubación de dos a seis días después de la picadura de la pulga, esta inicia con síntomas abruptos como fiebre alta (hasta 41°C), cefalea, escalofríos, malestar general y hepatoesplenomegalia, asociados a linfadenitis exquisitamente dolorosa, no supurativa en la mayoría de los casos, que se manifiesta con ganglios linfáticos aumentados de tamaño (bubones) y signos de inflamación periganglionar (eritema, calor y edema) (45,56).

La peste septicémica primaria representa un 10 a 25 % de los casos y puede manifestarse sin antecedentes de bubones, esta se caracteriza por choque, hipotensión, bacteriemia importante, diseminación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple a causa de la liberación de endotoxinas bacterianas (57).

Por último, la peste neumónica primaria, que es la presentación clínica con tasas de mortalidad elevada sin un tratamiento oportuno, se desarrolla posterior a un periodo de incubación de tres días, aproximadamente, tras la inhalación de partículas bacterianas en aerosoles o por contacto cercano un animal o persona infectada del mismo modo (52,56). Se manifiesta como un cuadro clínico súbito caracterizado por disnea, fiebre, malestar general, cefalea, dolor pleurítico y tos que, en la mayoría de los casos, se puede acompañar de hemoptisis. La muerte suele ocurrir tres días después del inicio de la enfermedad (45,56). Según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), la peste neumónica es una de las enfermedades de notificación obligatoria que figuran como una posible emergencia de salud pública de interés internacional dado su mecanismo de transmisión (56).

Epidemiología: Por la distribución amplia que tienen los roedores asociados a sus vectores, estos comprenden una distribución cosmopolita y expansión mundial con excepción de la Antártida (1). Sin embargo, la importancia de la vigilancia se ha enmarcado en el número de casos presentados a nivel mundial. Según los datos de la OMS del 2005 hasta el 2017, 4 países presentaron brotes de impacto. Para el 2005 La República Democrática del Congo notificó 130 casos de los cuales 57 resultaron

mortales, y para el 2006 se presentaron 1174 casos con 50 casos mortales (58). En China en la ciudad de Ziketan en agosto del 2009 se presentaron 12 casos confirmados y 3 de estos fueron casos mortales y por estudios de nexos epidemiológicos, encontraron que el primer caso se desarrolló por la transmisión de la peste a causa de un perro mascota que se enfermó al estar en contacto con una marmota infectada (58). Para el año 2010 en Perú se reportaron 17 casos de los cuales 12 estuvieron asociados con peste bubónica, 4 por peste neumónica y 1 por peste sistémica (58). Madagascar y la república del Congo son los países con más alta recurrencia de la enfermedad, en el 2014 se reportaron 119 casos con 40 de estos mortales, para el 2015 se reportaron 14 casos y 10 casos fatales (50,58). En Estados Unidos se han encontrado estudios de casos donde reportan peste neumónica y sistémica (45,52,54,57,59).

Diagnóstico: Lo que refiere a la vigilancia de roedores se recomienda usar el protocolo del CDC para protección, captura y recolección de órganos (60) una vez realizado este procedimientos el diagnóstico más efectivo es mediante métodos moleculares. En infecciones humanas el diagnóstico molecular también es clave, sin embargo, en los lugares de atención generalmente se puede implementar el uso de un ensayo inmunocromatográfico con tira reactiva disponible comercialmente que detecta el antígeno capsular F1 (52). El examen microscópico directo de muestras clínicas después de la tinción de Gram es otra técnica para el diagnóstico rápido de peste e implica la detección de bacilos gramnegativos que exhiben una tinción bipolar característica con una “apariencia de horquilla”, el cultivo en medio selectivo con agar MacConkey puede ser usado como diagnóstico, pero su crecimiento es lento, por tal razón se ha implementado el ensayo con tira reactiva en muestras como orina, sangre total, pus bubón y esputo donde ha mostrado una especificidad del 98,4% y una sensibilidad del 90,1% para el suero y 100% para el líquido del bubón (50,52).

ENFERMEDADES PARASITARIAS TRANSMITIDAS POR ROEDORES (RODENTIA).

TRIPANOSOMIASIS AMERICANA

Con más de 100 años desde el descubrimiento de la tripanosomiasis americana, esta continua siendo una de las enfermedades tropicales desatendida más prevalente en poblaciones humanas de zonas rurales de países pobres y en vía de desarrollo del continente Americano(59,60,61). Esta es una de las tripanosomiasis de mayor importancia con infección antropozoonótica en Latinoamérica donde

aproximadamente hay entre 6-7 millones de personas infectadas en todo el mundo con el protozoo *Trypanosoma cruzi*; agente etiológico de la enfermedad de Chagas (ECh) (61,63). Aunque son los insectos triatomíneos los involucrados en la transmisión de la enfermedad al hombre y al perro, los principales mamíferos como los roedores, perros y las zangüeyas juegan un papel importante en el ciclo enzoótico y permanencia de transmisión del parásito (64,65).

Por otro lado, las ratas, que se consideran uno de los huéspedes reservorios sinantrópicos más importantes, también son epidemiológicamente importantes debido a la alta proporción rata/persona en algunas áreas, la alta fertilidad de ratas, y el estrecho contacto entre ratas y humanos, lo que ha demostrado que las ratas tienen tasas de infección por *T. cruzi* más altas que las zangüeyas y los perros (66).

Taxonomía: El parásito de la ECh. *Trypanosoma cruzi* es un protozoo intracelular obligado de vida libre, flagelar que pertenece al orden *Kinetoplastida* con cantidades variables de ADNk en sus compartimientos mitocondriales(67). *T. cruzi* ha sido clasificado en seis grupos filogenéticos (Unidades discretas de tipificación o DTUs) renombradas como *TcI-TcVI*, estos grupos presentan heterogeneidad no solo en su distribución geográfica sino en los vectores que infectan, el ciclo de transmisión y las formas clínicas (68). *TcI* está asociado con el ciclo doméstico, silvestres (69) y la cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) en los países del norte de Suramérica, Centroamérica y la Amazonia brasilera, *TcII-IV* se asociado al ciclo doméstico y las formas clínicas, incluidas las formas digestivas en los países del cono sur y centro y sur de Brasil, *TcV-VI* se asocian con CCC y mega síndromes digestivos en el sur de Brasil y países del cono sur (70,71).

Transmisión: Los principales hospedadores de *T. cruzi* son marsupiales, roedores y carnívoros en hábitats selváticos, en áreas domésticas y peri-domésticas la transmisión se presenta en perros, gatos y roedores sinantrópicos (71). La infección por *Trypanosoma cruzi* en humanos puede transmitirse por picadura del vector triatómico, consumo de alimentos contaminados, a través de transfusiones de sangre, trasplante de órganos, por vía transplacentaria (Madre al feto) y en accidentes de laboratorio (72), sin embargo, la forma más común es por picadura del vector.

Dentro de las células del hospedador, los tripomastigotes invaden las células cercanas al sitio de inoculación, donde se diferencian en amastigotes intracelulares siendo esta la forma infectiva del parásito. Los amastigotes se multiplican por fisión binaria y se diferencian en tripomastigotes y luego se liberan a la circulación como tripomastigotes del torrente sanguíneo. Los tripomastigotes infectan

células de una variedad de tejidos y se transforman en amastigotes intracelulares en nuevos sitios de infección. Las manifestaciones clínicas pueden resultar de este ciclo infeccioso. La replicación se reanuda solo cuando los parásitos ingresan a otra célula o son ingeridos por otro vector. El "pito" se infecta al alimentarse de sangre humana o animal que contiene parásitos circulantes(73).

Patogenia: Los tripomastigotes metacíclicos infecciosos que invaden al huésped generalmente infectan macrófagos locales, fibroblastos y tejido muscular. Una vez infectada las células huésped, los estos se transforman en amastigotes que se replican por fisión binaria cada 15 a 18 h. Después de varios ciclos de división, los amastigotes hijos se vuelven a diferenciar en tripomastigotes que diseminan la infección a los tejidos (74). Durante el contacto hospedador-parásito intervienen moléculas superficiales de ambas células que interaccionan entre sí. Muchas de las moléculas del parásito, que en general se hallan ancladas a la membrana plasmática por gluco-fosfatidil-inositol (GPI), han sido caracterizadas y definidas su función. Entre las glicoproteínas de membrana de *T. cruzi*, uno de los grupos más importantes son las mucinas que participan en la protección del parásito contra la acción lítica del sistema de complemento permitiéndole modular y evadir la respuesta inmune permitiendo que parásito se mantenga por un periodo latente y prolongado (75).

Manifestaciones clínicas: La ECh se puede presentar en dos fases clínicas: La primera, es una fase aguda que inicia posterior a la picadura del vector triatomino o por consumo de alimentos contaminados, esta inicia con la infección y generalmente es asintomática, afecta principalmente a niños. Cuando ocurren los síntomas, los más comunes son: inflamación en el sitio de inoculación (Chagoma), edema palpebral unilateral (signo de Romaña) causada por una reacción alérgica a los antígenos salivales o fecales de los triatominos, fiebre y dolor de cabeza (68). Esta fase usualmente se resuelve espontáneamente entre dos a cuatro meses, sin embargo, en ausencia del signo de Romaña, la enfermedad de Chagas aguda grave, que incluye miocarditis, derrame pericárdico y / o meningoencefalitis, es rara, pero cuando ocurre, el riesgo de mortalidad es alto (67).

Después de las 6-8 semanas de infección baja la parasitemia que es indetectable a los métodos directos de diagnóstico y comienza la fase crónica en la cual la serología es positiva, no hay presencia de síntomas clínicos y pruebas como el electrocardiograma y estudios radiológicos de tórax son normales. Esta fase puede durar toda la vida en la mayoría de individuos infectados, pero entre un 30 a 40% de ellos, 15 a 20 años después pueden presentar manifestaciones cardíacas, digestivas, mixtas o neurológicas y esta forma representa la fase crónica sintomática (67).

La manifestación clínica más frecuente y severa de la fase crónica es la Cardiopatía chagásica crónica (CCC). Esta se caracteriza por anomalías en el sistema de conducción acompañado por extrasístoles ventriculares, taquicardia, bradicardia, tromboembolismo y cardiomiopatía dilatada con falla congestiva. Adicionalmente se observa fibrosis, necrosis, vasculopatía, miocarditis difusa y aneurisma ventricular, característica patognomónica de la ECh crónica; finalmente uno de cada tres pacientes con CCC muere por falla cardíaca (76). Otras alteraciones menos frecuentes que comprometen el sistema digestivo son la presencia de megacolon, megaesófago acompañado de desórdenes motores del sistema gastrointestinal como acalasia del cardias, disfagia, pérdida de peso y hallazgos radiológicos característicos (67,68)

Epidemiología: Se calculan que aproximadamente hay entre 6-7 millones de personas infectadas con el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi* en todo el mundo, en comparación con 8 millones de infectados en el 2005 y 18 millones para el año 1990. Es endémica en veintiún países de América Latina donde se estima que el 13% de la población se encuentra en riesgo de adquirir la infección (61,73,77)

Para el 2010 la OMS realizó un análisis epidemiológico determinando diferentes parámetros de la ECh en latino América en donde se estimó prevalencia nacionales de cada país, encontrando mayor incidencia de casos en Bolivia (6,1%), Seguido de Argentina (3,6%), Paraguay (2,1%), Ecuador (1,3%) y Colombia (0,95%) (78). Cerca de 1.2 millones de personas en estos países presentan cardiomiopatías chagásicas y se estima que 300,000 mil infectados son inmigrantes que viven en países como Estados Unidos, España, Suiza, Francia, Italia, Canadá Australia y Japón (79).

Colombia, es un país endémico de ECh y se estima que existen más de 437 mil infectados con *T. cruzi* y más 4,8 millones en área de riesgo de adquirirlo (61); durante los años 2008 al 2014 tan solo el 1,2% de esas personas tuvieron acceso a pruebas de tamizaje y tan solo el 0,8% han accedido al tratamiento para la enfermedad (80).

En Colombia, los perros domésticos, las ratas de casa y zarigüeyas son consideradas las especies de mamíferos de mayor importancia epidemiológica, representando un rol heterogéneo en la ecoepidemiología de la ECh en este país con importancia como reservorios sinantrópicos del parásito (66,69). Los perros domésticos se utilizan principalmente para la protección del hogar y las actividades

de caza, lo que aumenta el riesgo potencial de infección por *T. cruzi*, especialmente en los alrededores peridomésticos. En este sentido, las características del comportamiento ecológico de estas especies permiten evaluar la infección como una alternativa para la estimación del riesgo potencial en la transmisión de la enfermedad, especialmente en áreas con reportes previos de especies de triatomíneos asociadas a brotes orales (63,66,69).

Diagnóstico: El diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad se encuentra definido por la fase clínica en la que se encuentre la infección, si ésta se encuentra en fase aguda se realizarán métodos de diagnósticos directos como el extendido de sangre periférica o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que, si se encuentra en fase crónica se aplican métodos serológicos para la búsqueda de anticuerpos, tales como: Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), ensayo indirecto de hemaglutinación (IHA) y ensayo indirecto de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (72).

Según la OMS y adoptado en Colombia el diagnóstico debe realizarse mediante dos serologías con diferentes principios y usos de antígenos (72,81). Varios estudios han demostrado que la sensibilidad de las pruebas son más altas si se emplean cepas locales del *T. cruzi* (82,83). Dentro de las pruebas serológicas están las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) son fáciles de realizar, de fácil manipulación, requieren pequeñas cantidades de muestra sin necesidad de refrigeración y permiten resultados en menos de 20 minutos evitando contratiempos en terreno y potencializando el diagnóstico de los laboratorios (82).

ENFERMEDADES VIRALES TRANSMITIDAS POR ROEDORES (RODENTIA).

HANTAVIRUS

Hantavirus o actualmente clasificados *Orthohantavirus* (84), son virus zoonóticos transmitidos por roedores que presenta dos formas clínicas en humanos: La fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), presentado mayormente en Asia y Europa y el síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH) en las Américas, esta última, descubierta por primera vez en 1993 durante un brote del virus “sin nombre” en Estados Unidos (85,86). La importancia de esta enfermedad en salud pública está relacionada con las infecciones en humanos, que suelen producirse en zonas rurales (por ejemplo: bosques, campos y granjas) donde se pueden encontrar roedores silvestres que albergan el virus y donde las personas pueden estar expuestas a estos (87,88).

Taxonomía: Los Orthohantavirus son virus ARN envueltos, de forma esférica con un diámetro de 80 a 120 nm, y forman un género separado dentro de la familia *Bunyaviridae*, subfamilia *Mammantavirinae* y género *Orthohantavirus* que comprende 41 especies (84,89) **Ver Anexo A**. El genoma comprende tres ARN monocatenarios de sentido negativo que comparten una secuencia terminal 3' de los segmentos del genoma. Los tres segmentos, S (pequeño), M (mediano) y L (grande), codifican la nucleoproteína (N), las glicoproteínas de la envoltura (Gn y Gc) y el segmento L la ARN polimerasa dependiente del ARN viral, respectivamente (84,90). El segmento S de algunos orthohantavirus también codifica una proteína funcional no estructural (NS).

Transmisión: *Orthohantavirus* se puede mantener en la naturaleza por replicación en un huésped mamífero (roedores) y ser transmitido de manera horizontal entre los reservorios por aerosoles. Los virus se eliminan en las excretas de los ratones infectados de forma crónica y asintomática en donde puede permanecer por semanas (90). Los *Orthohantavirus* del nuevo mundo tienen como reservorio a roedores silvestres cricétidos (subfamilias *Sigmodontinae*, *Arvicolinae* y *Neotominae*) (91). La infección que establecen en los roedores es persistente y con poca o ninguna sintomatología. La transmisión a los humanos se realiza a través de la inhalación o del contacto de las mucosas con material contaminado con excretas de roedores infectados, ocasionando síndromes febriles que van desde episodios banales hasta cuadros pulmonares severos con manifestaciones hemorrágicas (92). Los virus actúan en una íntima asociación con la especie de roedor que le sirve de reservorio y los brotes de *Orthohantavirus* se han asociado frecuentemente a cambios estacionales de los factores climáticos, los cuales generan a su vez cambios en la dinámica de la población de roedores, que traen como consecuencia la competencia entre especies por el alimento, el espacio o el apareamiento, así como la presencia o ausencia de depredadores y la intervención humana que termina alterando el ecosistema (93,94).

Patogenia: *Orthohantavirus* infectan principalmente las células endoteliales vasculares de los riñones y los pulmones en humanos e inducen disfunción del endotelio vascular en capilares y vasos pequeños. Por lo tanto, la patología básica de las enfermedades asociadas a *Orthohantavirus* se caracterizan por un aumento espectacular de la permeabilidad vascular de diferentes órganos mientras que los macrófagos, células dendríticas (CD) y células dendríticas foliculares se consideran blancos secundarios (93,95,96). La entrada del virus al huésped es mediada por las integrinas β , que permiten la integridad capilar y la reparación vascular. Una vez adentro, el sistema inmune innato mediado por los fagocitos liberan interferón tipo 1 (INF-1) activando la transcripción de proteínas antivirales evitando la replicación viral (93,95,97).

Manifestaciones clínicas: En los pequeños mamíferos como roedores, musarañas, topes y murciélagos actúan como huéspedes reservorios de *Orthohantavirus* se infectan por vía horizontal, y su infección es crónica y casi asintomática. Sin embargo, se ha demostrado que la infección por el virus perjudica la supervivencia de algunos animales reservorios en la naturaleza. Cada *Orthohantavirus* está asociado de forma característica con una especie reservorio, y la propagación a otras especies de roedores parece resultar en la producción de anticuerpos y la eliminación del virus (97).

En los humanos, *Orthohantavirus* ha sido asociado a tres síndromes infecciosos: -el síndrome febril de origen viral con síntomas respiratorios; -el síndrome febril hemorrágico con síndrome renal (FHSR) para casos euroasiáticos, y -el síndrome pulmonar (SPH) para los casos americanos o también conocidos como el virus del viejo mundo y del nuevo mundo (90,93). Estas enfermedades se han considerado como una enfermedad rural, asociada con actividades agrícolas y con conflictos bélicos.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR): Las formas más graves de la infección pueden superar el índice de mortalidad en un 10% (91). Tiene un período de incubación que oscila entre 2 y 3 semanas, las manifestaciones clínicas pueden diferenciarse en cinco fases sucesivas; la fase febril se caracteriza por la presencia de fiebre elevada, cefalea y dolores en abdomen y espalda (91,92). Según Gegúndez M y colaboradores, los pacientes pueden presentar visión borrosa y signos de hemorragia como inyección conjuntival o petequias en paladar blando y torso (90). Estos síntomas se prolongan aproximadamente de 3 a 7 días para dar paso a la fase hipotensiva. En este período, que dura de varias horas a 2 días, los enfermos presentan taquicardia, piel húmeda y fría, disminución de conciencia e incluso confusión. Las hemorragias capilares son el signo clínico más destacable y en

los casos más graves el paciente puede desarrollar un grave shock hipovolémico. Los datos de laboratorio más destacables son la elevación del hematócrito, leucocitosis con desviación izquierda, trombocitopenia y proteinuria acompañada de una discreta hematuria. La fase oligúrica de 3 a 7 días de duración se asocia a la presencia de náuseas, vómitos, insuficiencia renal aguda e hipertensión. En la analítica destacan una proteinuria importante y un aumento de urea y creatinina en sangre. Pueden aparecer complicaciones graves como hemorragias sistémicas y edema agudo del pulmón. En esta fase se producen en el 50% de los fallecimientos. El inicio de la recuperación del paciente daría paso a la fase diurética. Durante los días a semanas que puede durar este período el enfermo presenta poliuria y recobra el equilibrio hidroelectrolítico, aunque pueden aparecer complicaciones por infecciones secundarias. La fase de convalecencia tiene lugar durante los 2 o 3 meses siguientes y generalmente se asocia con una completa recuperación de la función renal en la mayoría de los casos (91).

Síndrome pulmonar (SPH): Anteriormente conocido como Síndrome Pulmonar por Hantavirus. Es una enfermedad aguda, a menudo fatal entre un 40 y 60% y restringida al continente americano. Se caracteriza por infiltrado pulmonar intersticial y compromiso cardiorrespiratorio, clínicamente parecido al síndrome de dificultad respiratoria del adulto y, por sus características clínicas, actualmente se conoce como síndrome pulmonar por hantavirus (93). Tras un período de incubación de 4 a 30 días, comienza la fase febril o prodrómica. Durante 3-4 días los pacientes presentan fiebre, mialgia, dolor de cabeza y espalda, que pueden acompañarse de diarrea, náuseas y vómitos (92). Según Gegúndez M y colaboradores, la fase cardiogénica o de shock se inicia con la rápida aparición de tos, respiración entrecortada y vértigos. En aproximadamente 2 horas el paciente desarrolla un edema pulmonar progresivo con hipoxia, hipotensión grave y oliguria en los casos más graves, que frecuentemente "conduce" a shock por depresión miocárdica y arritmias cardíacas. La radiología demuestra infiltrados pulmonares intersticiales solos o acompañados de infiltrados alveolares en ambos campos pulmonares. No existen alteraciones hemorrágicas salvo microhematuria. Es característico un recuento de neutrófilos elevado con precursores mieloides y neutrófilos atípicos, trombocitopenia, elevación del hematócrito y del tiempo de tromboplastina. Es frecuente la aparición de acidosis metabólica, la alteración de la función renal es mínima y los valores de creatinina no superan los 2,5 mg/dl. Durante esta fase, aproximadamente el 42-52% de los pacientes fallecen a consecuencia del shock cardiogénico. Una vez que se instaura la diuresis (fase diurética) se produce una rápida mejoría clínica. Tras un período de convalecencia, que puede prolongarse varios meses, los enfermos se curan

sin secuelas (91,95). En general estos cuadros clínicos son similares a otras enfermedades tropicales hemorrágicas, lo que hace complejo el diagnóstico clínico de esta enfermedad.

Epidemiología de los Orthohantavirus en las Américas: *Orthohantavirus* de las Américas tienen como reservorio a roedores silvestres Cricétidos (subfamilias *Sigmodontinae*, *Arvicolinae* y *Neotominae*), actuando en una íntima asociación y distribución del roedor silvestre, lo que permite que el virus se limite a una región geográfica específica y condiciones medio ambientales (92,94).

Desde que el SPH fue reconocido por primera vez como una enfermedad causada por *Orthohantavirus* en el área de Estados Unidos en 1993, se fueron confirmando casos clínicos en Argentina, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Panamá, Paraguay y Uruguay y más de 15 *Orthohantavirus* se han asociado con SPH. Aproximadamente 200 casos de HCPS por año se notifican conjuntamente en América del Norte y del Sur. Aunque el número de casos notificados es considerablemente menor que el de FHRS, la letalidad es mucho mayor en SPH (90,96). Sin embargo, se ha registrado en estudios serológicos que los virus asociados a SPH, pueden causar infecciones no reconocidas, asintomáticas o subclínicas. Es decir, en algunas poblaciones se notificó una alta prevalencia de anticuerpos contra los *Orthohantavirus* causantes de SPH a pesar de su alta mortalidad (98).

En el 2012, el servicio de parques nacionales de Estados Unidos reportó nueve casos confirmados de infección por hantavirus en personas que visitaron el parque nacional de Yosemite (92) donde se puede asociar las infecciones a actividades eco-turísticas. Según revisión de Colleen J y colaboradores, el primer grupo de casos de SPH fuera de los Estados Unidos ocurrió en Paraguay 1995. En este brote se confirmaron 17 casos de SPH por LANV en personas que viven en el occidente de Paraguay (99). Posteriormente en Brasil Desde 1993 hasta el 2012, se habían identificado más de 1400 casos en 14 estados del mismo, relacionada con cinco cepas de *Orthohantavirus*: Araucaria, Araraquara, Laguna Negra, Castelo dos Sonhos y Anajatuba; estas cepas tienen como reservorios los roedores *Oligoryzomys nigripes*, *Necromys lasiurus*, *Calomys sp*, *Oligoryzomys fornesi*, *Oligoryzomys utiaritensis* respectivamente (92). Este acontecimiento resultó en el descubrimiento de muchos nuevos orthohantavirus que, en la actualidad, suman más de 30 genotipos registrados en las Américas. La mayoría de estos genotipos se han recuperado de huéspedes roedores y no se han asociado con enfermedades humanas. Sin embargo, se han diagnosticado casos esporádicos de SPH en Argentina, Perú, Brasil, Chile, Uruguay, Panamá, Bolivia, Venezuela, Paraguay y Guayana Francesa (92,98,99).

Diagnóstico: El diagnóstico de la infección por *Orthohantavirus* en humanos se basa en información clínica y epidemiológica, así como en pruebas de laboratorio. Un diagnóstico definitivo no puede basarse únicamente en los hallazgos clínicos, especialmente en los casos en los que la enfermedad es de leve a moderada (90). El diagnóstico de laboratorio se basa en tres categorías principales de pruebas.

Serología (ELISA, IFI, Inmunocromatografía): Las pruebas de ELISA son las más utilizadas para identificar anticuerpos de la clase IgM (fase aguda) e IgG (fase convaleciente). Los anticuerpos de la clase IgG contra los hantavirus persisten durante toda la vida del individuo y pueden utilizarse en estudios retrospectivos (101).

Diagnóstico molecular (transcripción inversa (RT) –PCR): Los métodos de diagnóstico molecular para las infecciones por *orthohantavirus* también se utilizan ampliamente. Los métodos se basan en RT-PCR sensibles y prácticos además de dar la identificación nos permite secuenciar para realizar los análisis filogenéticos(102). Mediante PCR, el ARN del virus es detectable 7 a 10 días después de la aparición de los síntomas, utilizando cebadores específicos para los segmentos S y M que permite diferenciar las especies de *orthohantavirus*, y por dicha diferencia sus aminoácidos deben diferir en un 10% en los aminoácidos de la nucleoproteína (Segmento S) y 12% en la glicoproteína (Segmento M) (89,100,102).

Cultivo celular del virus: Estas pruebas no son una opción en el diagnóstico de laboratorio, pero ayudan en los procesos de investigación. El aislamiento es laborioso y requiere mucho tiempo, implica un alto riesgo de contaminación viral en el laboratorio y requiere medidas de bioseguridad para proteger al manipulador de la exposición a aerosoles (102).

ARENAVIRUS

El género Arenavirus o actualmente denominados *Mammarenavirus*, son virus zoonóticos transmitidos en su gran mayoría por mamíferos roedores responsables de causar fiebres hemorrágicas(103). Hay una gran cantidad de *Mammarenavirus* que se encuentran en diferentes regiones del mundo. Estos incluyen los del Nuevo Mundo y del Viejo Mundo, que infectan en gran medida a diferentes especies de roedores endémicos de sus respectivas ubicaciones geográficas(104). La importancia de esta

enfermedad en salud pública está relacionada con las infecciones en humanos, que suelen producirse en zonas rurales (por ejemplo: bosques, campos y granjas) donde se pueden encontrar roedores silvestres que albergan el virus y donde las personas pueden estar expuestas a estos, similar a como ocurre con las infecciones por *Orthohantavirus*(98).

Taxonomía: La familia *Arenaviridae* es una familia viral que abarca cuatro géneros recién separados: *Mammarenavirus*, *Reptarenavirus*, *Hartmanivirus* y recientemente *Antennavirus* (89). Como se indica en los nombres, el género *Mammarenavirus* abarca los virus que infectan a los huéspedes mamíferos con 35 especies reconocidas, mientras que los *Reptarenavirus* (5 especies) y los *Hartmanivirus* (1 especie) infectan a los huéspedes reptiles y el nuevo género *Antennavirus* (2 especies) puede infectar reptiles y algunos peces (105). **Ver anexo B**

El género *Mammarenavirus* se subdivide en los grupos del Viejo Mundo y del Nuevo Mundo. Actualmente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus por sus siglas en inglés (ICTV) reconoce 42 especies virales distintas de este género (89). Estos virus se caracterizan por tener un genoma bisegmentado de sentido negativo que consta de un segmento grande (L) y un segmento pequeño (S). Aunque varía entre especies en la longitud exacta, en promedio el segmento L de los *Mammarenavirus* tiene 7,2 kb de largo mientras que el segmento S tiene 3,4 kb. El segmento L codifica la proteína de matriz multifuncional (Z) y el complejo grande de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). El segmento S codifica la nucleoproteína viral (NP) y el complejo precursor de glicoproteína (GPC) que luego se escinde en un péptido señal estable (SSP), GP1 y GP2 (103,104,106).

Transmisión: La transmisión enzoótica de los *Mammarenavirus* está caracterizada porque generalmente infectan a un número limitado de especies de pequeños roedores, los que actúan como reservorios y habitan en áreas geográficas bien definidas. La única excepción es la Coriomeningitis linfocítica (LCMV) que es de distribución mundial y se encuentra su reservorio en el *Mus domesticus*. Los roedores se infectan crónicamente y liberan virus en las secreciones orofaríngeas, orina y materia fecal. Existen evidencias de que la inhalación del virus sería la principal vía de transmisión para el hombre, aunque no se descartan otras vías de entrada, como las mucosas, ingestión o pequeñas escoriaciones de la piel (104,107)

La infección en los seres humanos se produce por contacto directo o indirecto con roedores infectados. Las personas con mayor riesgo de contraer la infección son las que viven en áreas rurales donde las

condiciones sanitarias son pobres o deficientes, hacinamiento o periodos de sequía que permitan que roedores sinantrópicos se encuentren obligado a la búsqueda de alimentos (108). La principal fuente de infección para humanos es la exposición por contacto directo o indirecto a orina o heces por consumo o inhalación. Dado su mecanismo de trasmisión se convierte en una enfermedad de salud pública y extremo cuidado, por causa del uso como agentes bioterroristas (104).

Patogenia: Las partículas de virus ingresan inicialmente al huésped a través de la inhalación de partículas en aerosol, los macrófagos alveolares son los primeros tipos de células infectadas debido a la ruta de infección y al virus presente en los macrófagos al principio de la infección, no es claro si estas células son los objetivos iniciales, sin embargo, los macrófagos infectados iniciales pueden moverse al ganglio linfático de drenaje, lo que resulta en la migración y diseminación del virus a varios tejidos (103,109). La interacción del virus-célula comienza con el contacto de la proteína G1 de las espículas virales y el receptor celular. El alfa distroglicano es el receptor celular con el cual interactúa la proteína G1, en el caso de los *Mammarenavirus* del viejo mundo y el linaje C del nuevo mundo. Para los linajes A y B del nuevo mundo el receptor es transferrina (110). La interacción virus-receptor provoca la curvatura de la membrana celular, para dar lugar a la endocitosis, seguida de la fusión entre las membranas del virus y la vesícula endocítica mediada por el cambio conformacional G2 Posteriormente, se liberan las nucleocápside ARN proteína que actúan como moldes para la transcripción y replicación viral en el citosol (107,110)

Manifestaciones clínicas: En América del Sur existen cuatro síndromes infecciosos asociados a Mammarenavirus: síndrome febril de origen viral; fiebres hemorrágicas con o sin compromiso neurológico; meningitis asépticas; meningoencefalitis, similares a casos de *Orthohantavirus*, con algunos síntomas y signos clínicos que son característicos de la infección de esta familia de virus, pero la presencia o ausencia no es lo suficientemente sensible o específica, para permitir diferenciación de cuadros clínicos causados por otros agentes infecciosos. Por tal razón el diagnóstico depende en gran medida de la epidemiología local y de la sospecha del clínico, ante un paciente con un cuadro clínico compatible y las pruebas de laboratorio con resultado negativas para otros agentes infecciosos comunes(110).

La enfermedad comienza con un cuadro febril, mialgias, dolor retroocular, decaimiento y anorexia. Puede haber artralgias, artritis, parotiditis u orquitis. La remisión se produce en una semana o aparece la meningitis aséptica. Rara vez progresa hacia una encefalitis, la cual puede ser fatal. Las pruebas

de laboratorio muestran leucopenia y trombocitopenia, como en la FHA, y elevación de LDH y TGO. El LCR, en los casos con compromiso neurológico, puede presentar recuentos celulares entre 100 y 1.000 linfocitos y glucosa normal o baja. La infección prenatal se adquiere por vía transplacentaria y está asociada a la aparición de hidrocefalia y otras alteraciones congénitas

Epidemiología: Como se mencionó anteriormente, el género *Mammarenavirus* se divide en dos grupos principales, Viejo Mundo y Nuevo Mundo, según su relación genética, geográfica y epidemiológica. El huésped natural de los *Mammarenavirus* del Viejo Mundo es la subfamilia *Murinae* de la familia de ratones *Muridae*. Estos virus del Viejo Mundo incluyen miembros prototípicos, el virus de la Coriomeningitis linfocítica (LCMV) y el virus de Lassa (LASV), así como el virus Lujo de reciente aparición. Los virus del Viejo Mundo generalmente están confinados geográficamente al continente africano con la excepción del LCMV que circula globalmente en el hospedador *Mus musculus* también conocido como ratón casero (103).

Los *Mammarenavirus* del Nuevo Mundo se dividen en cuatro clados: A, B, C y D-(A/Rec). En el clado A se encuentra el virus Pichindé este no es patogénico para los humanos. Los patógenos hemorrágicos humanos virus Junin (JUNV), virus Machupo (MACV), virus Guanarito (GTOV), virus Sabia (SABV) y virus Chapare, se agrupan en el clado B junto con el virus Tacaribe prototípico (TCRV). JUNV, MACV, GTOV y SABV son los agentes causantes de la fiebre hemorrágica argentina, la fiebre hemorrágica boliviana (FHB), la fiebre hemorrágica venezolana (FHV) y la fiebre hemorrágica brasileña (FHB), respectivamente. Se cree que Clado D (A/Rec) es una recombinación de los clados A y B, este grupo incluye los virus norteamericanos Whitewater Arroyo virus (WWAV) y Bear Canyon virus (BCNV) (103,108).

Con base a las características de los roedores por su alta tasa de reproducibilidad y la capacidad de colonizar una amplia variedad de hábitats, estos pueden expandir progresivamente los virus altamente patógenos (Junín, Machupo y Guanarito) como áreas endémicas, de los roedores mayormente asociados a estos virus se encuentran *Calomys musculus* (ratón vesper de tierras secas), *Calomys callosus* (ratón vesper grande) y *Zygodontomys brevicauda* (ratón de caña de cola corta) (103,104,110). Desde la descripción de la primera Fiebre Hemorrágica por Arenavirus en Argentina, se han reportados casos en trabajadores de áreas rurales con tasas de mortalidad que van desde un 20 a 23% en la mayoría de los países suramericanos como la Fiebre Hemorrágica Boliviana y Venezolana.

Diagnóstico: Para realizar el diagnóstico clínico se debe realizar un diagnóstico diferencial con los diferentes agentes infecciosos tropicales, como Dengue, Malaria, *Orthohantavirus*, *Leptospira* etc. Por tal razón, el diagnóstico clínico debe ir apoyado por el diagnóstico de laboratorio (107). En la práctica, la serología es el método más común utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. En un paciente con cuadro clínico compatible, la presencia de un título de ELISA o IFI IgM positivo, permite hacer un diagnóstico presuntivo, el cual debe confirmarse, con seroconversión a las 3 semanas y aumento de los títulos de IgG a las 4 semanas (107,110). Las técnicas moleculares son efectivas al momento de trabajar con tejidos u órganos de pacientes o de los reservorios, sin embargo, la prueba de oro es el aislamiento viral durante el periodo febril, el cual puede ser realizado de hisopado laríngeo, orina, líquido cefalorraquídeo o muestras de tejido. Esta técnica implica el contacto directo con el virus que es altamente infectante, por lo que debe realizarse solamente en laboratorios de nivel de bioseguridad categoría cuatro (110).

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Se realizó un estudio observacional-descriptivo de corte transversal con el fin de vigilar la presencia de algunos agentes infecciosos zoonóticos transmitidos por ratas y ratones capturados en zonas periurbanas y rurales del municipio de Villavicencio, durante el periodo de octubre de 2018 a octubre de 2019.

ÁREA DE ESTUDIO: Villavicencio, está ubicada a 04° 09 N-73° 38 O, cuenta con una población aproximada de 451.212 habitantes según los datos fuentes del Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE 2018 (111), cuenta con una altura de 467msnm y una temperatura media de 30°C. El territorio municipal se distingue por situarse al occidente y noroccidente de la cordillera oriental, bañada por los ríos Ocoa y Negro, además de los numerosos afluentes menores. Ésta, se caracteriza por su mega biodiversidad que constituye reservas biológicas extraordinarias para un gran número de mamíferos (112) (www.villavicencio.gov.co). Para el desarrollo de este estudio se seleccionaron zonas periurbanas y rurales de algunas veredas pertenecientes al municipio de Villavicencio, Las zonas seleccionadas presentaban condiciones ecológicas similares, con cercanías a cuerpos de agua, alrededores de viviendas, en algunas con condiciones sanitarias no favorables y otras con campos de cultivos típicos de zonas agrícolas. **Figura 1.**

ASPECTOS ÉTICOS: Los procedimientos de captura, manipulación, eutanasia e identificación del material biológico fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Cooperativa de Colombia bajo el concepto ético No 029-2017. Este proyecto contó con el permiso de la Autoridad Nacional de Licencias Ambientales (ANLA) por parte de la Universidad de Córdoba, en el marco de recolección de muestras biológicas resolución 0914 fecha 4 de agosto de 2017 para la recolección de especímenes de especies silvestres de la diversidad biológica con fines de investigación científica no comercial, de acuerdo con lo establecido en el Decreto 1376 de 2013 ahora compilado en el Decreto 1076 de 2015. Además, para el desarrollo de este trabajo se reconoció la declaración universal de los derechos de los animales proclamada por la liga internacional de los derechos del animal, Ginebra, Suiza (UNESCO, 1989), la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (NRC, 1996) y los principios éticos de la experimentación animal enunciados por ICLAS, Internacional Council for Laboratory Animal Science.

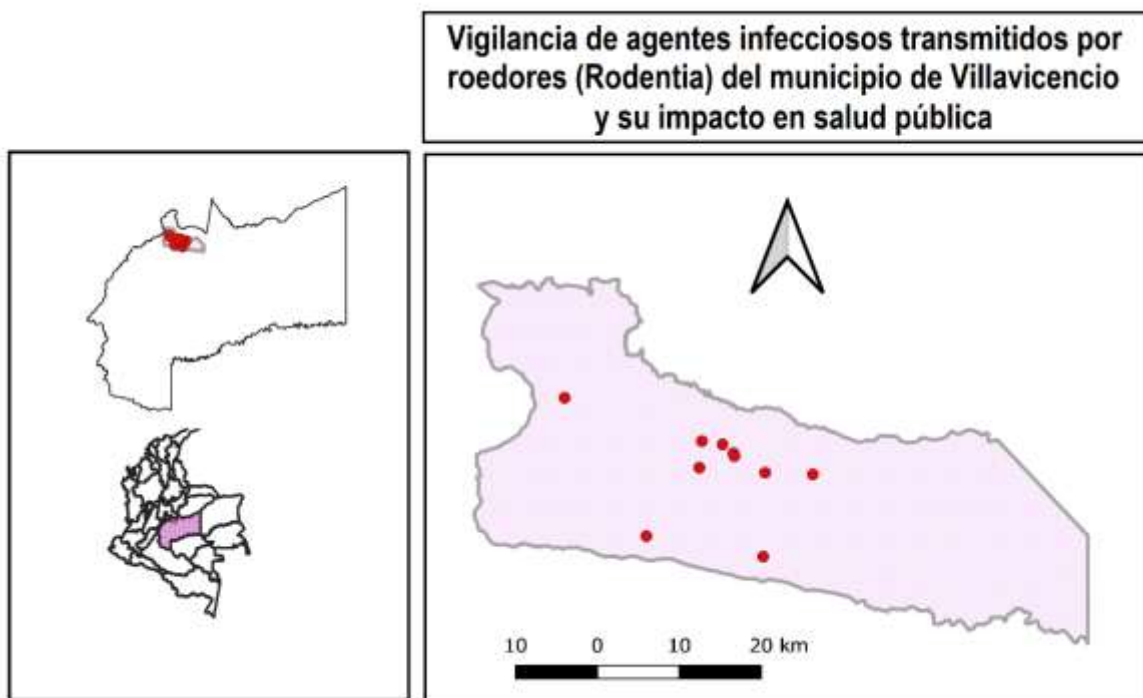


Figura 1. Distribución de las áreas muestreadas del municipio de Villavicencio, Colombia

MÉTODO DE CAPTURA DE RATAS Y RATONES

CAPTURA MEDIANTE TRAMPAS TIPO SHERMAN DE CAPTURA VIVA.

Las trampas fueron ubicadas cerca de lugares con evidencia de actividad o presencia de roedores y de potenciales fuentes de alimentación o alojamiento, con previo consentimiento de los dueños u ocupantes. Se recolectaron roedores jóvenes y adultos de ambos sexo, mediante el uso de 60 trampas tipo Sherman de captura viva (8 x 9 x 23 cm; Sherman Traps, Inc., Tallahassee, FL). Se empleó un cebo universal constituido de pequeñas bolas de avena con banano y mojas con esencia de vainilla, mantequilla de maní y grasa animal. Las trampas se ubicaron cada 5 metros entre las 5:00 y 6:00 pm de cada día y eran revisadas entre las 6:00 y 7:00 am del siguiente día. Una vez revisadas las trampas, las capturas eran trasladadas a los laboratorios de morfología de la facultad de MVZ de la Universidad Cooperativa de Colombia campus Villavicencio ubicada en la Finca La Vitrina en la vereda La Llanerita.

Para el procesamiento de los roedores se tuvieron en cuenta las normas de seguridad personal estipulados por el Centro de enfermedades de control y prevención (CDC) (60) como uso de ropa

protectora y seguridad respiratoria, selección de sitio abierto para procesamiento y desinfección del área pre y post trabajo.

Calculo para el éxito de trampeo: El cálculo del éxito de trampeo se basó en el número de roedores capturados sobre el esfuerzo de capturas (Número de trampas x los días que funcionaron) (113)

$$\text{Éxito de trampeo} = \frac{N^{\circ} \text{ animales capturados}}{\text{Esfuerzo de captua}} \times 100$$

Identificación morfométrica: Para la identificación morfométrica, los roedores fueron previamente anestesiados con 0,1 ó 0,2 ml de clorhidrato de ketamina al 10% dependiendo del peso. Posteriormente fueron registrados en una base de datos los parámetros morfométricos como el peso, medida de la pata posterior derecha, oreja derecha, longitud del cuerpo, cola, longitud total, sexo y su estado reproductor. **Ver Anexo C**

Recolecta, preservación y transporte de tejidos y órganos: Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, luego se procedió a extracción de sangre mediante punción intracardiaca, búsqueda de ectoparásitos y extracción de órganos como el corazón, pulmón, hígado, bazo, cerebro y riñones. Los órganos fueron rotulados y adicionados en tubos de crioviales por triplicado, a uno de ellos se le adicionó solución estabilizadora de RNAlater™ (AM7021), las muestras se conservaron en nitrógeno líquido (-196°C) y luego fueron transportadas al Instituto de Investigaciones Biológicas de Trópico (IIBT) de la Universidad de Córdoba hasta su uso.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Extracción de ARN y ADN de tejidos y órganos: Para la extracción del ARN y ADN se usaron los estuches comerciales de ThermoFisher Scientific™: GeneJET Purification (K0732 y K0722), y se siguieron las recomendaciones del proveedor. El ARN y ADN purificados se conservaron a -20°C hasta su uso. El estuche comercial emplea dos formas de extracción: por vacío y centrifugación, que como el nombre lo indica se basa en procedimientos de centrifugación a través del uso de columnas con membranas de sílica gel que presentan una afinidad tanto al ARN como al ADN, con excepción del buffer de elución final que en el protocolo sugiere adicionar 100 µl de este, pero para obtener una mejor concentración del ADN/ARN se decide adicionar 50 uL. Posterior a esto se cuantifica en espectrofotómetro NanoDrop™ 2000 a densidades ópticas de 230, 260 y 280 nm, con el fin de calcular las relaciones de 260/280 para obtener la concentración y pureza del ADN y ARN de las muestras.

IDENTIFICACIÓN DE ALGUNAS BACTERIAS DE IMPORTANCIA DE SALUD PÚBLICA TRANSMITIDAS POR ROEDORES

Reacción en cadena de las polimerasa (PCR) para la detección de *Leptospira* spp en ADN de tejido de riñón: El ADN extraído de los tejidos y órganos fue amplificado mediante una PCR convencional, usando los iniciadores pflp32-1: 5'-TAGAATCAAGATCCCAAATCCTCC-3' y pflp32-2: 5'-CCAACAGATGCAACGAAAGATCC-3' descritos por Noda (114) que amplifican un fragmento de 146 pb del producto del ADN ribosomal 23S que se encuentra en la mayoría de especies de *Leptospira interrogans* (32,114). Para esto se usaron 2,5 µL de buffer PCR (10X), 0,75 µL de MgCl₂ (50mM), 0,5 µL de dNTP's (10 mM), 0,75 µL de cada cebador (10 µM), 0,25 µL de Taq Polimerasa (Marca Taq DNA Polymerase Recombinant de Invitrogen), 15,5 µl de agua grado molecular y 3 µl de ADN para una reacción final de 25 µL. Las condiciones de temperatura usadas fueron 1 ciclo a 95 ° C durante 3 min, seguido de 35 ciclos de 45 seg a 95 ° C, 30 seg a 60° C y 30 seg a 72°C descritas en la **Tabla 2**. Los productos de PCR se analizaron en un gel de agarosa al 1,5% y se visualizaron con SYBR safe en transiluminador (UVP).

Tabla 2. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para *Leptospira interrogans*.

Oligonucleótidos	Condiciones de amplificación	Temperatura y tiempo	Ciclos	Producto final
	Desnaturalización	94°C x 3 min	1	
pfLp32-1				
5'-TAGAATCAAGATCCCAAATCCTCC-3'	Desnaturalización	94°C x 45 Seg	35	146 pb
	Hibridación	60°C x 30 Seg		
pfLp32-2	Síntesis	72°C x 30 Seg		
5'-CCAACAGATGCAACGAAAGATCC-3'				
	Síntesis	72°C x 3 min	1	
	Conservación	4°C x ∞	∞	

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *Yersinia pestis* en ADN de tejido de bazo: El ADN extraído del tejido de bazo fue amplificado por PCR convencional, usándose los iniciadores Yp1: 5'-ATCTTACTTTCCGTGAGAA-3' y Yp2: 5'-CTTGGATGTTGAGCTTCCTA-3' descritos por Hinnebusch (115) que amplifican un fragmento de 478 pb del gen activado plasminógeno que codifica una proteasa de la membrana externa responsable la virulencia de *Y. pestis*. Para esto se usaron 2,5 μ L de buffer PCR (10X), 0,75 μ L de MgCl₂ (50mM), 0,5 μ l de dNTP's (10 mM), 0,75 μ L de cada iniciador (10 μ M), 0,25 μ L de Taq Polimerasa (Marca Taq DNA Polymerase Recombinant de Invitrogen), 15,5 μ L de agua grado molecular y 3 μ l de ADN para una reacción final de 25 μ L. Aunque no se contó con controles positivos, la PCR siguió el protocolo estandarizado por Hinnebusch. Las condiciones de temperatura y tiempo de la reacción se pueden observar en la **tabla 3**.

Tabla 3. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para *Yersinia pestis*

Oligonucleótidos	Condiciones de amplificación	Temperatura y tiempo	Ciclos	Producto final
	Desnaturalización	94°C x 3 min	1	
Yp1				
5'-ATCTTACTTTCCGTGAGAA-3''	Desnaturalización	94°C x 45 Seg	35	478 pb
	Hibridación	51°C x 30 Seg		
Yp2	Síntesis	72°C x 30 Seg		
5'-CTTGGATGTTGAGCTTCCTA-3'				
	Síntesis	72°C x 5 min	1	
	Conservación	4°C x ∞	∞	

IDENTIFICACIÓN DE ALGUNOS VIRUS TRANSMITIDOS POR ROEDORES

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR): A partir del ARN extraído de los distintos tejidos de los roedores, se llevó a cabo una reacción en cadena de la Polimerasa de transcriptasa reversa, con el fin de obtener ADN copia (ADNc). Se usó la enzima RevertAid Reverse Transcriptase 10.000 U de ThermoFisher Scientific™ y los iniciadores aleatorios (Random primers Promega C118A). Se realizaron dos mezclas: en un primer tubo de microcentrifuga libre de nucleasas, se adicionó 1 µl Random primers, 6 µl de agua libre de nucleasas y 2 µg de ARN como lo muestra la **tabla 4**.

Tabla 4. Mezcla RT-1

RT1	X1
Primer Random	1 µl
Agua	6.5 µl
RNA	5 µl
Volumen inicial	12.5 µl

Los diferentes microtubos se calentaron a 65°C durante 5 min. Brevemente se centrifugaron y se añadieron 10 µl de la siguiente mezcla como lo muestra la **tabla 5**. Se mezcló suavemente con la pipeta. Se incubó a 25°C por 10 min y 37°C por 50 min. Los ADNc se almacenaron a -20°C. Las concentraciones de ADNc fueron evaluadas en términos de rendimiento por órgano; la cuantificación se realizó usando el NanoDrop2000™, (Thermo Scientific) donde se determinó concentración y pureza del ARN.

Tabla 5. Mezcla RT-2

RT2	X1
5 X Buffer de Reacción RevertAid (ThermoFisher)	4 µl
dNTPs 10 mM	2.0 µl
Inhibidor de RNAsa	0,5 µl
RevertAid Reverse Transcriptase	1 µl
Volumen final	20 µl

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de Orthohantavirus en ADNc de tejidos de pulmón: Para la detección de Hantavirus u Orthohantavirus en los roedores por PCR, se utilizaron los cebadores forward SAHN-S (GATGAATCATCCTTGAACCTTAT) y reverse SAHN-C (CAAAACCAGTTGATCCAACAGGG), esta PCR se cifió a los protocolos de estandarización propuesta por Morelis y colaboradores (116) con la finalidad de amplificar una región altamente conservada del segmento **N** del genoma de los orthohantavirus de suramérica con amplificación de un producto de 264 pares de bases (pb).

El desarrollo de la prueba consistió en dos reacciones: i. Una RT para generar ADN complementario (ADNc) a partir de ARN viral donde se usó inicialmente un cebador o primer Random. ii. Al producto de la RT-PCR se le realizó una PCR convencional con los oligonucleótidos SAHN-S y SAHN-C, para esto se usaron 2,5 μ L de buffer PCR (10X: 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, 100 mM KCl), 0,75 μ L de MgCl₂ (50mM), 0,5 μ L de dNTP's (10 mM), 1,25 μ L de cada primer (10 μ M), 0,25 μ L de Taq Polimerasa (Marca Taq DNA Polymerase Recombinant de Invitrogen), 13,5 μ L de agua grado molecular y 5 μ L de ADNc producto de la transcriptasa reversa, con una reacción final de 25 μ L. Aunque no se contó con controles positivos, la PCR siguió el protocolo estandarizado de Morelis y colaboradores. Las condiciones de temperatura y tiempo de la reacción se pueden observar en la **tabla 6**.

Tabla 6. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para Orthohantavirus

Oligonucleótidos	Condiciones de amplificación	Temperatura y tiempo	Ciclos	Producto final
	Desnaturalización	94°C x 3 min	1	
SAHN-S(Forward)				
5'- GATGAATCATCCTTGAACCTTAT -3'	Desnaturalización	94°C x 45 Seg	35	264 pb
	Hibridación	61°C x 30 Seg		
SAHN-C(Rreverse)	Síntesis	72°C x 45 Seg		
5'- CAAAACCAGTTGATCCAACAGGG -3'				
	Síntesis	72°C x 5 min	1	
	Conservación	4°C x ∞	∞	

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de Arnavirus en ADNc de tejidos

de pulmón: Para la detección de Arnavirus en los roedores por PCR convencional, se utilizaron los cebadores forward GP878+ (GAYATGCCWGGIGGITAYTGT) y reverse GP1126- (TACCAAAAYTTTGTGTAR TTRCAATA), esta PCR se ciñó a los protocolos de estandarización propuesta por Delgado y colaboradores con la finalidad de amplificar una glicoproteína altamente conservada del segmento **S** del genoma de los arnavirus con amplificación de un producto de 295 pares de bases (pb) (117).

El desarrollo de la prueba consistió en dos reacciones: i. Una RT para generar ADN complementario (ADNc) a partir de ARN viral donde se usó inicialmente un cebador o primer Random. ii. Al producto de la RT-PCR se le realizó una PCR convencional con los oligonucleótidos GP878+ y GP1126-. Para esto se usaron 2,5 μ L de buffer PCR (10X: 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, 100 mM KCl), 0,75 μ L de MgCl₂ (50mM), 0,5 μ L de dNTP's (10 mM), 1,25 μ L de cada primer (10 μ M), 0,25 μ L de Taq Polimerasa (Marca Taq DNA Polymerase Recombinant de Invitrogen), 13,5 μ L de agua grado molecular y 5 μ L de ADNc producto de la RT-PCR, con una reacción final de 25 μ L. Aunque no se contó con controles positivos, la PCR siguió el protocolo estandarizado por Delgado y colaboradores. Las condiciones de temperatura y tiempo de la reacción se pueden observar en la **tabla 7**.

Tabla 7. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para Mammarenavirus

Oligonucleótidos	Condiciones de amplificación	Temperatura y tiempo	Ciclos	Producto final
	Desnaturalización	94°C x 3 min	1	
GP878+(Forward)				
5'- GATGAATCATCCTTGAACCTTAT -3'	Desnaturalización	94°C x 45 Seg	35	295 pb
	Hibridación	60°C x 30 Seg		
GP1126-(Reverse)	Síntesis	72°C x 30 Seg		
5'- CAAAACCAGTTGATCCAACAGGG -3'				
	Síntesis	72°C x 5 min	1	
	Conservación	4°C x ∞	∞	

En todos los procesos de amplificación se utilizaron tubos de 0,2 ml libres de RNasa y DNasa (USA scientific) y un termociclador modelo ProFlex™ PCR System de appliedbiosystems by Thermo Fisher Scientific.

Cebadores para control interno de las PCR: Como control interno para la identificación de los diferentes genes, se usó un par de cebadores complementarios **tabla 8**, que amplificó el gen de la α -tubulina como se describe en la siguiente tabla para conocer el buen funcionamiento de los productos deseados. **Figura 3.**

Tabla 8. Iniciadores de amplificación de α -tubulina como control interno de las pruebas

Gen	Iniciador	Secuencias (5' → 3')	Tamaño del amplicón	Fuente
Alfa-tubulina	a-Tb-S (Forward)	TAGAATCAAGATCCCAAATCCTCC	527 pb	Mendoza y Col (118)
	a-Tb-C (Reverse)	CCAACAGATGCAACGAAAGATCC		

Reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Trypanosoma cruzi* en ADN de tejido de corazón: La amplificación del ADN satélite de *T. cruzi*, se realizó usando los cebadores TCZ1 (5'-GCTCTTGCCACACA(AC)GGGTGC-3') y TCZ2 (5'-CCAAGCAGCGGATAGTTCAGG-3'), amplificadores de un fragmento de 188 pb (63). La PCR se llevó a cabo en un volumen final de 50 μ L de reacción conteniendo 5 μ L de ADN, 3 μ L de MgCl₂ 3 mM, 5 μ L buffer 1x, 2 pmol/ μ L de cada primer, 0,5 μ L de dNTPs a 0,25 mM, 1,5 unidades de Taq ADN polimerasa platinum y 32,2 μ L de agua didestilada ultrapura. Los ciclos de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador PTC-100 **Tabla 9.** Los productos amplificados fueron analizados por electroforesis en gel de agarosa al 1,5% teñido con bromuro de etidio y visualizados bajo luz ultravioleta (63).

Tabla 9. Oligonucleótidos y condiciones de la PCR convencional para *Trypanosoma cruzi*

Oligonucleótidos	Condiciones de amplificación	Temperatura y tiempo	Ciclos	Producto final
	Desnaturalización	94°C x 3 min	1	
TCZ1 (Forward)				
5'-GCTCTTGCCACACA(AC)GGGTGC-3'	Desnaturalización	94°C x 45 Seg	35	188 pb
	Hibridación	68°C x 1 min		
TCZ2 (Reverse)	Síntesis	72°C x 1 min		
5'-CCAAGCAGCGGATAGTTCAGG-3'				
	Síntesis	72°C x 10 min	1	
	Conservación	4°C x ∞	∞	

RESULTADOS

Aspectos generales de la distribución y captura de los roedores (Rodentia) en el municipio de Villavicencio

Durante los muestreos realizados en Villavicencio fueron capturados un total de 50 roedores durante 50 noches con 60 trampas-noche obteniendo un éxito de captura del 1,7% de roedores, distribuido en 7 veredas alrededor del municipio **Tabla 10**.

Tabla 10. Áreas de capturas de ratas y ratones del municipio de Villavicencio

Tabla 11. Zonas de captura de ratas y ratones del municipio de Villavicencio			
Zonas	Ubicación geográfica en puntos	N° de capturas (50)	%
Buenavista	4.173205556 -73.680844445	1	2
Apiay	4.10583 -73.550643	3	6
El Cocuy	4.039963889 -73.601850000	1	2
Caños negros punto 1	4.119747222 -73.517511111	2	
Caños negros punto 2	4.116933333 -73.516700000	4	72
Caños negros punto 3	4.128277778 -73.528175000	11	
Caños negros punto 4	4.131419445 -73.548166667	19	
La Ilanerita	4.101050000 -73.487066667	6	12
Santander	4.099394444 -73.440913889	1	2
Santa Rosa	4.020277778 -73.488888889	2	4

Las veredas en donde hubo mayor número de capturas fueron Caños negros con un 72% (36/50), seguido de la vereda La Ilanerita con un 12% (12/50). **Figura 2**.

Los 50 individuos fueron identificados según sus datos morfométricos como peso, largo total, largo del cuerpo, longitud de la cola, longitud de la oreja derecha y largo de la pata derecha. La identificación corresponde a 3 familias y 6 especies, siendo la familia *Muridae* 76% (38/50) la de mayor número de individuos capturados, seguido de la familia *Cricetidae* con 22% (11/50). Del total de las capturas

realizadas, *Rattus rattus* (60%), *Mus musculus* (16%) y *Zigmodontomys brevicauda* (16%) aparecen como las especies más frecuentes. **Tabla 11**

Tabla 11. Especies de roedores capturados en el municipio de Villavicencio (n=50)

Familia	Subfamilia	Especies identificadas	Frecuencia	Peso (gr) X-DE	Largo total (mm) X-DE	Cuerpo (mm) X-DE	Cola (mm) X-DE	Oreja (mm) X-DE	Pata (mm) X-DE
<i>Muridae</i>	<i>Murinae</i>	<i>Rattus rattus</i>	60% (30)	60,6 (38,4)	284,2 (64,1)	127,6 (28,3)	155,2 (37,6)	19,3 (2,8)	30,2 (5,2)
		<i>Mus musculus</i>	16% (8)	19,2 (8,1)	186,1 (44,9)	86,6 (15,4)	93,3 (19,6)	14,6 (3,0)	21,5 (6,4)
<i>Cricetidae</i>	<i>Sigmodontinae</i>	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	16% (8)	64,4 (15,5)	217,3 (34,3)	120,3 (10,6)	99,5 (28,6)	16,4 (3,5)	23,4 (2,1)
		<i>Oligoryzomys sp.</i>	4% (2)	60 (0)	291 (4,2)	132,5 (3,5)	158,5 (0,7)	22 (1,4)	31 (1,4)
		<i>Hylaeamys (antes Oryzomys)</i>	2% (1)	15,0 (0)	168 (0)	80 (0)	88 (0)	12 (0)	20 (0)
<i>Echimydae</i>	<i>Eumysopinae</i>	<i>Proechimys cf. oconnelli</i>	2% (1)	160,0 (0)	289 (0)	180 (0)	109 (0)	23 (0)	42 (0)
Total			100%						

X: Media. **DE:** Desviación estándar.

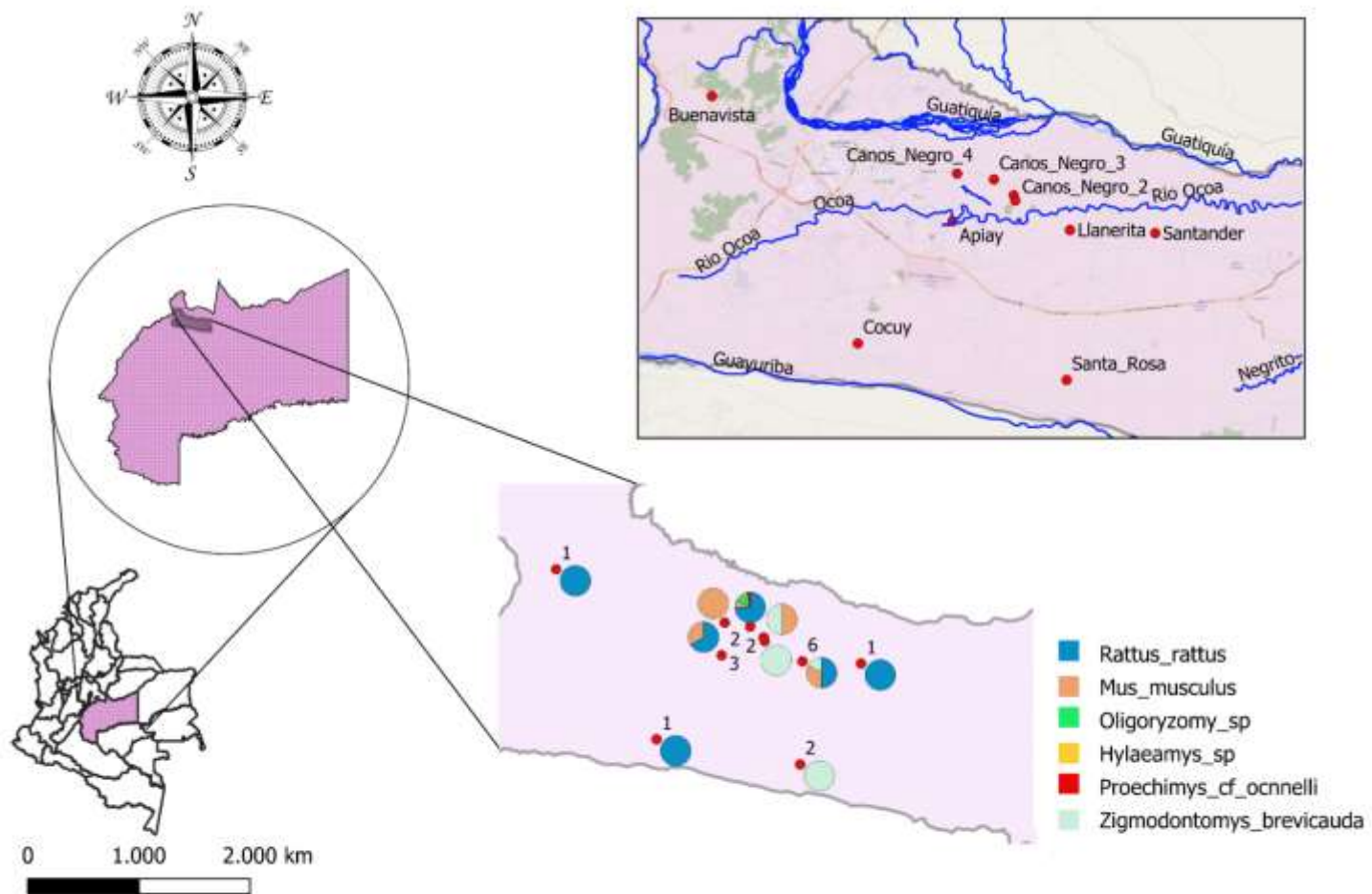


Figura 2. Distribución espacial de las especies de roedores identificadas en el municipio de Villavicencio

Fuente: Andrés Rojas Gulloso

Además de la identificación morfométrica, se realizó una PCR convencional para detectar los genes del citocromo b en ADN de tejido de bazo, específico de roedores de la familia *Murinae* (*Mus-14095* y *Mus-15398*) usando como control interno el gen de la α -tubulina α -Tb-S y α -Tb-C. **Ver Figura 3.**



Figura 3. Visualización de la electroforesis para la identificación del gen citocromo B y amplificación del control interno α -tubulina.

Electroforesis en gel de agarosa al 1,5% teñido con SYBR safe. Para identificación de la familia *Murinae*, con el gen del citocromo b y el control interno del gen de la α -tubulina se usó ADN de tejido de bazo. Las flechas indican el peso molecular o fragmento amplificado de cada gen, siendo 1.303 pb para el gen del citocromo b y 527 pb para el gen de la α -tubulina. **MP:** Marcador de Peso Molecular; **C-:** Control negativo de tejido de bazo de *Marmosa cf. robinsoni*; **2,3 y 5** muestras de tejidos de bazo de *Rattus rattus* (Familia *Muridae*) identificadas por morfometría

El 52% (26/50) de roedores capturados fueron machos y el 48% (24/50) hembras. Los roedores fueron categorizados según su edad como joven el 52% (26/50) o adultos el 48% (24/50) **Tabla 12.**

Tabla 12. Características generales de los roedores

Tabla 12. Características generales de los roedores capturados		
Sexo	Frecuencia	%
Macho	26	52
Hembra	24	48
Categoría de la edad		
Joven	26	52
Adulto	24	48
Área de captura		
1. Domiciliario	2	4
2. Peridomiciliario	29	58
3. Campo	19	38

Con base a la identificación de las especies los roedores fueron distribuidos según el área de captura encontrándose mayor frecuencia en el área peridomiciliaria 58% (29/50) seguido de campo con un 38% (19/50) **Figura 4.**



Figura 4. Distribución de las especies de roedores según su área de captura

Detección de algunos agentes infecciosos bacterianos transmitidos por roedores

Detección de *Leptospira interrogans* mediante PCR convencional: De las 50 muestras de tejido de riñón el 12% (6/50) resultaron positivas para el marcador pflp32 ribosomal 23S que se encuentra en la mayoría de especies de *Leptospira interrogans*. De estos 6 individuos, 4 corresponden a la especie *Rattus rattus*, 1 a *Zygodontomys brevicauda* y 1 a *Oligoryzomys sp.* De los 6 individuos positivos, 5 eran machos y 1 hembra. La frecuencia de infección por especie fue de 8% (4/50) para *Rattus rattus* 2% (1/50) para *Zygodontomys brevicauda*, 2% (1/50) para *Oligoryzomys sp* **Tabla 13.**

Tabla 13. Especies y área de captura de roedores con amplificación del marcador pflp 32 de *Leptospira interrogans*

Vereda	Código	Área de captura	Especie	Sexo	PCR	%
Cocuy	010	Peridomiciliario	<i>Rattus rattus</i>	H	Pos	2%
Santander	012	Peridomiciliario	<i>Rattus rattus</i>	M	Pos	2%
	020	Campo	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	M	Pos	
Caños negros	027	Campo	<i>Oligoryzomys sp.</i>	M	Pos	8%
	029	Campo	<i>Rattus rattus</i>	M	Pos	
	030	Campo	<i>Rattus rattus</i>	M	Pos	
Total						12%

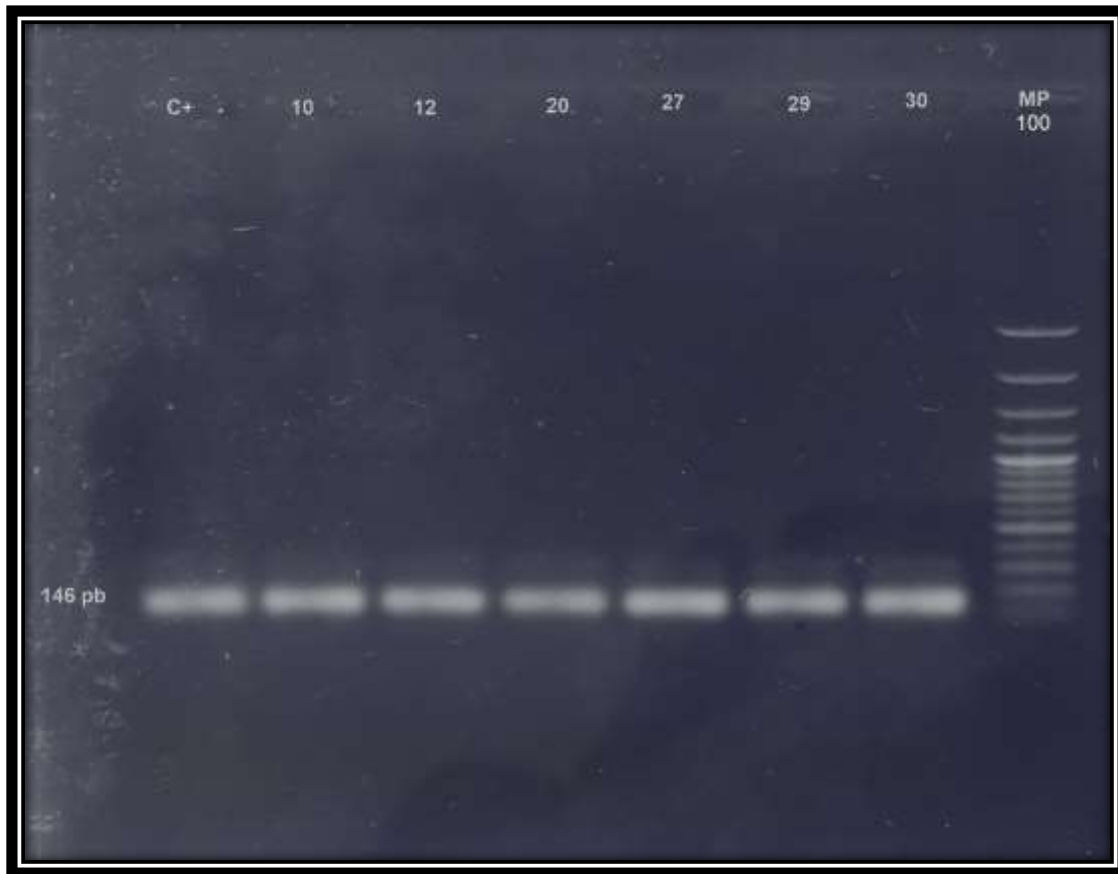


Figura 5. Visualización de producto amplificados del gen *pflp32* para la detección de *Leptospira interrogans* Gel de agarosa al 1,5% con SYBR safe. Se observa una amplificación de 146 pb. **C+**: Control positivo; **10, 12, 29 y 30** *Rattus rattus*; **20**: *Zygodontomys brevicauda*; **27**: *Oligoryzomys* sp; **MP**: Marcador de peso molecular

Detección de *Yersinia pestis* mediante PCR convencional: De las 50 muestras de tejido de bazo el 10% (5/50) resultaron positivas para el gen *Yp* que amplifica un fragmento de 478 pb del gen activado plasminógeno que codifica una proteasa de la membrana externa responsable la virulencia de *Y. pestis*. De estos 5 individuos, 4 corresponden a la especie *Rattus rattus* y 1 a *Mus musculus*. De los 5 individuos positivos, 3 eran machos y 2 hembras. La frecuencia de infección por especie fue de 8% (4/50) para *Rattus rattus* y 2% (1/50) para *Mus musculus* **Tabla 14**. Es necesario realizar el análisis filogenético de las secuencias encontradas para comprobar si en realidad corresponden a alguna especie de *Yersinia*.

Tabla 14. Especies y área de captura de roedores con amplificación del marcador Yp de *Yersinia pestis*

Vereda	Código	Área de captura	Especie	Sexo	PCR	%
La Llanerita	005	Peridomiciliario	<i>Rattus rattus</i>	H	Pos	2%
	008	Peridomiciliario	<i>Mus musculus</i>	M	Pos	2%
Apiay	006	Peridomiciliario	<i>Rattus rattus</i>	M	Pos	2%
Caños negros	030	Campo	<i>Rattus rattus</i>	M	Pos	4%
	032	Campo	<i>Rattus rattus</i>	H	Pos	
Total						10%

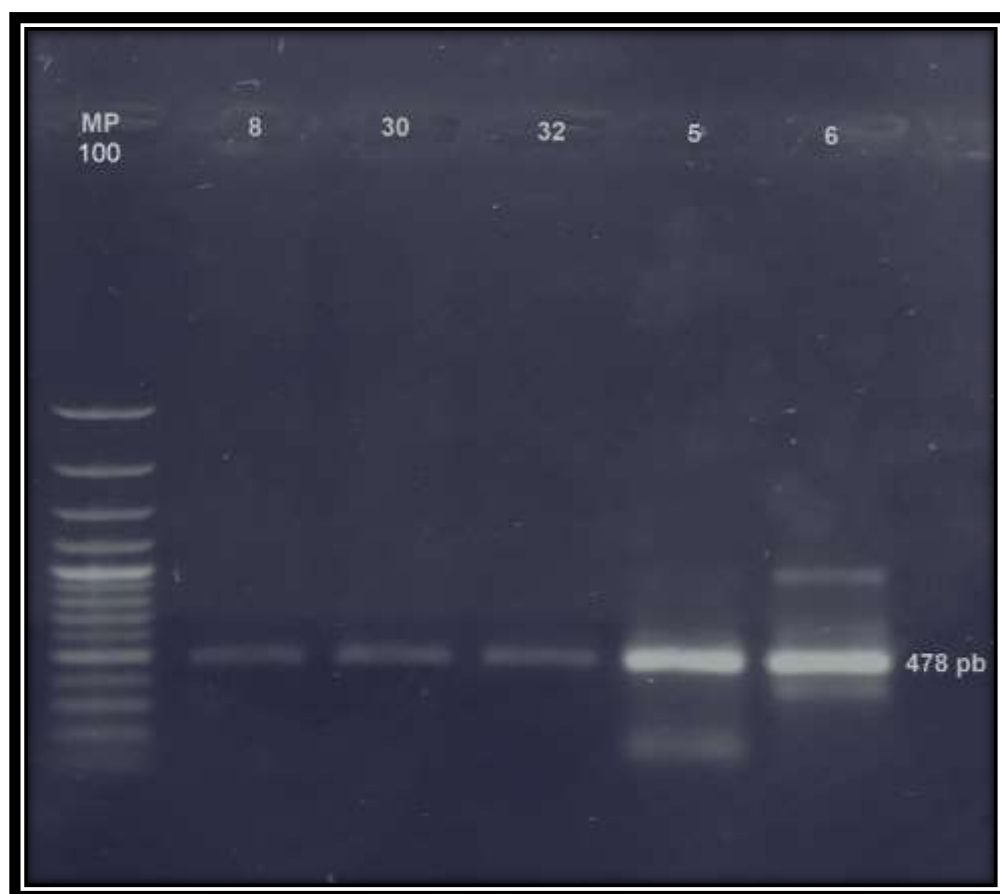


Figura 6. Visualización de producto amplificados del Yp para la detección de *Yersinia pestis*

Gel de agarosa al 1,5% con SYBR safe. Se observa una amplificación de 478 pb. 5, 6, 30 y 32 *Rattus rattus*; 8: *Mus musculus*; **MP**: Marcador de peso molecular.

Detección de algunos agentes infecciosos parasitarios transmitidos por roedores

Detección de *Trypanosoma cruzi* mediante PCR convencional: Durante la investigación no se logró encontrar genes que amplificaran ADN de los marcadores satélites de *T. cruzi*. Estas fueron buscadas en 50 muestras de ADN de tejidos de corazón de los roedores que cuentan con un producto final de 195 pb a la revelación de un gel de agarosa.

Detección de algunos agentes infecciosos virales transmitidos por roedores

Detección de *Orthohantavirus* mediante PCR convencional: Durante la investigación no se logró encontrar genes que amplifican la región altamente conservada del segmento **N** (nucleoproteína) del genoma de los *Orthohantavirus* de Suramérica en las 50 muestras de ADNc de tejidos de Pulmón de los roedores que cuentan con un producto final de 264 pb.

Detección de *Mammarenavirus* mediante PCR convencional: Durante la investigación no se logró encontrar genes que amplifican la región altamente conservada del segmento **S** (Glicoproteína) del genoma de los *Mammarenavirus* de Suramérica en las 50 muestras de ADN copia de tejidos de Pulmón de los roedores que cuentan con un producto final de 295 pb.

DISCUSIÓN

El papel de los roedores en la cadena epidemiológica de la transmisión de las enfermedades tropicales cada día se vuelve más contundente, donde múltiples patógenos existentes (bacterias, parásitos, virus, priones) pueden propagarse de diferentes formas, sea por contacto directo o indirecto además de la re-emergencia que pueden causar algunos de ellos (6). Algunas enfermedades emergentes y re-emergentes son vigiladas por los laboratorios de referencia nacional (LRN) en la búsqueda de patógenos humanos. El presente estudio permitió ampliar el conocimiento sobre las especies de roedores reservorios que se encuentran involucrados en el ciclo de vida de *Leptospira spp*, *Hantavirus*, *Arenavirus*, *Trypanosoma cruzi* entre otros, en áreas rurales del municipio de Villavicencio, convirtiéndose en el primer estudio de vigilancia de infecciones transmitidas por ratas y ratones en esta región de Colombia.

Con base en los resultados del éxito del trapeo, Mongue *et al* en su estudio “aplicación de un factor de corrección en la estimación del éxito de captura de roedores plaga” estimaron porcentajes de éxito de trapeo en roedores de 3,2 y 3.89% respectivamente (113). En una publicación realizada por Blanco *et al*, se obtuvo un éxito de trapeo del 12% de capturas en San Marcos-Sucre (10). Aunque nuestros datos se encuentran por debajo de estos estudios, cabe resaltar que el éxito de trapeo también dependerá de poblaciones de roedores que se encuentren en condición de plaga o bien cuando la influencia de una especie de roedor no es tan marcada sobre otra especie, situación particularmente importante cuando no todas las especies de roedores son dañinas (113). Lo mencionado anteriormente se evidencia con las zonas de muestreo, en donde la vereda con mayor número de capturas fue Caños negros, vereda que cuenta con un microambiente ideal para la reproducción de roedores y otros animales, además que esta zona cuenta con gran variedad de cultivos de arroz, caña, plátanos, cítricos y otros frutales.

Los resultados obtenidos en este trabajo en cuanto a las especies de roedores son los primeros en ser reportados en Villavicencio, ya se había reportado previamente *Rattus rattus* y *Mus musculus* como roedores sinantrópicos (17), sin embargo, es importante incluir la presencia de especie como *Zygodontomys brevicauda*, *Hylaeamys* (antes *Oryzomys*), *Proechimys cf. oconnelli*, *Oligoryzomys sp.* En esta zonas del municipio, lo cual se ajusta a las especies capturadas y documentadas en la publicación de Blanco *et al* en el municipio de San Marco-Sucre(10).

Uno de los objetivos de este estudio fue el de establecer la distribución espacial de las especies pequeñas de roedores en la zonas de captura de Villavicencio, por tanto, en las figuras 2 y 4 se observa como las especies de roedores capturados conviven entre ellos, permitiendo su interacción y manteniendo ciclos enzoóticos de diferentes agentes etiológicos (3,6). *Rattus rattus* y *Mus musculus* son roedores sinantrópicos, que se pueden encontrar en casas de las zonas urbanas, mientras que *Zigmodontomys brevicauda* y *Oligoryzomy sp* son especies silvestres que se han relacionado con virus *Orthohantavirus* (92,93) y los *Mammarenavirus* (106,107), esta relación es lo que permite realizar seguimiento y vigilancia en los roedores sinantrópicos debido a que se han identificado estos virus y otros microorganismos (*Yersinia pestis*, *Leptospira interrogans*) en las especies de roedores que mantienen más contacto con los humanos. Durante el presente trabajo se realizó la búsqueda de agentes infecciosos como *Leptospira spp*, *Yersinia pestis*, *Trypanosoma cruzi* *Orthohantavirus* y *Mammarenavirus*.

En Colombia, La circulación de *Leptospira spp*. se ha evidenciado en humanos y algunos animales de granja mediante estudios serológicos, donde la prueba oro para leptospirosis es la Microaglutinación (MAT) reportando seroprevalencias en humanos que van desde 3.9 hasta 35.8%, de igual forma en granjas porcinas (24,32,39). El presente estudio es el primero en mostrar la frecuencia de genes *pflp* 32 ribosomal 23S de *Leptospira interrogans* en roedores sinantrópicos y silvestres encontrando que este pequeño grupo estuvo infectado. Estudios previo realizados por Agudelo P y colaboradores en la ciudad de Medellín encontraron una frecuencia de *Leptospira spp* del 20.4% (52/254) en *Rattus norvegicus* capturados en la plaza de mercado de la ciudad (119). Aunque nuestros resultados se encontraron por debajo de la frecuencia del trabajo de Agudelo (12% de tejidos renales por diagnóstico molecular), vale aclarar que el 24% de los roedores capturados son especies silvestres y en su mayoría fueron capturados en zonas peridomiciliarias y en campo abierto (figura 4) demostrando que la tasa de infestación en roedores silvestres es mucho más baja con respecto a los roedores sinantrópicos.

Claramente, la leptospirosis se ha considerado una enfermedad rural esporádica y ocupacional asociada con el ganado, los reservorios selváticos y las prácticas de cultivo. Sin embargo, una problemática actual es que el crecimiento de las poblaciones urbanas crean nuevos entornos para la transmisión de *Leptospira* y otros patógenos transmitidos por roedores, donde las personas con mayor riesgo de leptospirosis grave son las que se encuentran en las peores condiciones de vida en las

ciudades en crecimiento y estas áreas a menudo carecen de saneamiento básico (119). Aunque en nuestro estudio solo se pudo identificar mediante PCR *Leptospira interrogans*, con el marcador *pflp* 32, nuestra limitante radicó en no poder secuenciar los productos obtenidos para determinar el serovar específico.

De otro lado, *Yersinia pestis* es reconocido como agente patógeno por haber causado la peste bubónica o también llamada Plaga. La peste se encuentra en focos endémicos diseminados por todo el mundo y estos involucran diferentes especies de roedores y pulgas, cada uno con su propia ecología (52). Es relevante que en los humanos solo juega un papel menor por los pocos números de casos presentados (120). Pese a que es una enfermedad que no se reporta en nuestro país, este es el primer trabajo en Colombia que buscó identificar *Y. pestis* en muestras de tejido de bazo de roedores. Durante los procedimientos encontramos que el 10% (5/50) de nuestras muestras resultaron positivas para el gen activado del plasminógeno que codifica una proteasa de la membrana externa responsable de la virulencia de *Y. pestis*. Las especies de roedores en las que se logró amplificar el gen fueron de la especie *Rattus rattus* y *Mus musculus* capturadas en zonas peridomiciliarias y en campo abierto o cultivos.

El documento más reciente por parte del Instituto Nacional de Salud fue el “Protocolo de vigilancia de peste”, de agosto de 2011, se describe la metodología para los procesos de notificación, recolección y análisis de datos que orientarían las medidas de prevención y control, en el caso de presentarse casos de peste. Sin embargo, a pesar de que la peste se puede transmitir por contacto directo con personas infectadas y causar peste neumónica, nunca se han notificado casos de peste en Colombia (45).

Durante la búsqueda de los diferentes patógenos se logró encontrar que una especie de *Rattus rattus*, resultó positiva por diagnóstico molecular para los agentes infecciosos de *Y. pestis* y *Leptospira spp.* Teniendo en cuenta que al tratarse de *Y. pestis*, la infección se propaga a las especies de roedores más susceptibles, lo que desencadena una epizootia amplificada con la muerte masiva de roedores y la rápida dispersión de las pulgas infectadas. Sin embargo, estos reservorios y vectores pueden manifestar síntomas muy similares a las infecciones en humanos y a su vez pueden mantener el patógeno por mucho tiempo y de forma crónica (49,55,121).

En el año 2006, Alemán *et al* capturaron 336 roedores en once municipios del departamento de Córdoba-Colombia, en este estudio encontraron una seroprevalencia de anticuerpos contra hantavirus de 2,1 % (7/336). Los autores argumentan que la baja incidencia de hantavirus comparada con la de otros países de Suramérica se debió a que en esos estudios solo incluyeron roedores sigmodontinos y es posible que roedores muridos pertenecientes a la sub-familia *Murinae*, no estuvieran actuando como reservorios principales y/o huéspedes competentes para hantavirus (122). Teniendo en cuenta el trabajo de Alemán *et al*, pudiéramos considerar que en el presente trabajo el no encontrar hantavirus en los roedores capturados se pueda deber a que el 76% de los roedores capturados eran muridos.

Durante nuestra investigación no se encontraron genes que permitieran la identificación de *Trypanosoma cruzi* ni *Mammarenavirus* en los tejidos obtenidos de los roedores capturados. Aunque estos no se hayan encontrado, no significa que estos agentes etiológicos no estén circulando en la región.

Aunque los principales hospedadores de *T. cruzi* son marsupiales, roedores y carnívoros en hábitats selváticos, en áreas domésticas y peri-domésticas la transmisión se presenta en perros, gatos y roedores sinantrópicos (71), en este estudio no se pudo comprobar la infección de *T. cruzi* en muestras de ADN de tejido de corazón, lo que nos lleva a pensar que quizás muchos de estos hospederos, no tienen el parásito alojado en estos tejidos y posiblemente se deba hacer la búsqueda en otros tejidos (sangre total u otros músculos). En estudios previos realizados por Cantillo y colaboradores se muestran resultados similares a los nuestros (69).

Los *Orthohantavirus* y *Mammarenavirus* son virus que se caracterizan por causar fiebres hemorrágicas en los humanos. Aunque estudios serológicos han detectado el virus circulando en Colombia, no se ha establecido el primer aislamiento del virus, en parte, esto se debe a que el aislamiento de estos virus requiere de un laboratorio de alta complejidad. Sin embargo, estudios previos han demostrado la relación filogenética de *Orthohantavirus* y *Mammarenavirus* de tejidos de roedores en Antioquia y Sucre respectivamente (99,100,123).

El ADNc para búsqueda de *Mammarenavirus*, se obtuvo a partir de tejido de pulmón, y aunque no es la muestra ideal para la identificación de estos virus, estudios en África han demostrado buen desempeño de identificación en este tipo de tejidos (99,121,122). Castellar *et al* usaron tejido de cerebro para la identificación molecular de coriomeningitis linfocítica (125), lo que indica que sí se

realiza la búsqueda en otros órganos como el cerebro, tal vez se pueda comprobar la circulación de *Mammarenavirus* en los roedores de Villavicencio.

Aún se requieren estudios adicionales que permitan esclarecer las complejas interacciones entre los reservorios, ectoparásitos y vectores, y su relación con los humanos. No obstante, el presente estudio contribuye con información básica e importante, como las especies de roedores que son reservorios de agentes implicados en enfermedades que están circulando por el municipio de Villavicencio.

Con los resultados obtenidos en este trabajo se hace imprescindible el establecimiento de proyectos de investigación encaminados al estudio de los vectores y reservorios dentro de los programas de control y monitoreo epidemiológico de las zoonosis, esto con el fin de mitigar los efectos que se presenten por estas enfermedades. Además, las autoridades de salud nacionales y locales deben dar un lugar prioritario a la vigilancia de enfermedades emergentes y re-emergentes, con la puesta en marcha de un conjunto de medidas que permitan disminuir los efectos devastadores de estos eventos. Entre ellas, promover la investigación aplicada al diagnóstico oportuno y tratamiento, prevención de factores de riesgo, así como crear una estructura para el seguimiento de los agentes causales a fin de tomar decisiones de una manera oportuna y eficaz.

CONCLUSIONES

Después de la confirmación de la presencia de *Leptospira interrogans* y de la posible presencia de *Yersinia pestis* en tejido renal y bazo de roedores sinantrópicos y silvestres de Villavicencio, es

necesario hacer muestreos más extensos y numerosos que ayuden a identificar otras especies, así como los serovares de *Leptospira* circulantes que eventualmente puedan infectar a animales y humanos de la región, pues la presencia de fauna silvestre o doméstica en las viviendas se ha asociado con la presentación de casos de leptospirosis humana de curso moderado a grave.

Los alcances de este estudio no permiten concluir que los pequeños roedores son los reservorios. Sin embargo, se encontró que este grupo de roedores estuvo infectado, lo que nos posibilita a realizar más estudios que demuestren quienes son reservorios y en qué zona hay exposición de personas enfermas, incidencia y otras evaluaciones epidemiológicas.

Los roedores capturados en el sitio de estudio (Villavicencio-Meta) eran potenciales reservorios de *Leptospira spp* y *Yersinia pestis* y podrían convertirse en un ciclo de infección en la región. Este trabajo presenta la primera evidencia molecular de la circulación de *Leptospira spp*. Y probablemente de *Yersinia pestis* en roedores silvestres y sinantrópicos de Villavicencio-Meta.

La detección de los marcadores moleculares de *Leptospira* y *Yersinia* en tejido de riñón y bazo de individuos infectados son de gran importancia a nivel epidemiológico, debido a que estos animales cumplen con un papel como transmisores de las bacterias a otros mamíferos sinantrópicos o domésticos, como los perros, gatos, porcinos, caprinos que constituyen un factor de riesgo para la producción pecuaria y para la comunidad.

RECOMENDACIONES

Es fundamental continuar con la investigación de futuros estudios sobre riqueza, diversidad y dinámica poblacional de estas especies de roedores en diferentes áreas geográficas, esto es necesario para determinar el papel ecológico que desempeñan o la amenaza real que representan ante las

infecciones humanas. Estas interacciones están en el centro de la aparición de enfermedades, comprender estos factores e impactos permitirá el desarrollo de estrategias de mitigación que conllevaran a una respuesta eficaz y oportuna ante las infecciones zoonóticas.

Esperamos que, en un futuro próximo, este y otros proyectos similares constituyan la base de un programa de vigilancia epidemiológica, adaptado a las condiciones particulares de nuestras ciudades, que sentará las bases para la prevención y el control de este tipo de enfermedades emergentes.

Ampliar la búsqueda de los agentes etiológicos en diferentes tejidos para comprobar la inexistencia o existencia de estos en los roedores capturados.

El éxito del trapeo puede mejorar si se realiza una caracterización inicial de las zonas a estudiar, con base al microambiente requerido para la captura de los roedores, Ej: cultivos en las zonas, presencia de felinos, vegetación etc.

Los programas de vigilancia que monitorean la actividad de la plaga en poblaciones de roedores susceptibles alertan a las autoridades de salud pública sobre el aumento de los riesgos de plaga neumónica humana, lo que permite implementar programas de prevención y control antes de que ocurran casos de brotes humanos.

REFERENCIAS

1. Han B, Kramer A, Drake JM. Global Patterns of Zoonotic Disease in Mammals. Vol. 32, Trends in Parasitology. 2016. p. 565-77.
2. Cortés M. Coronavirus como amenaza a la salud pública. Revista medica de Chile [Internet]. 2020;148:124-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000100124&nrm=iso
3. Murray K, Daszak P. Human ecology in pathogenic landscapes: two hypotheses on how land use change drives viral emergence. Current opinion in virology [Internet]. 2013/02/13. febrero de 2013;3(1):79-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415415>
4. Khan M, Thi Vu H, Lai Q, Ahn J. Aggravation of Human Diseases and Climate Change Nexus. Vol. 16, International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019.
5. OMS. Zoonosis [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>
6. Calderon A, Guzman C, Salazar J, Figuereido L, Mattar S, Arrieta G. Viral Zoonoses That Fly with Bats: A Review. MANTER: Journal of Parasite Biodiversity [Internet]. 2016;6(September):1-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/309633536_Viral_Zoonoses_That_Fly_with_Bats_A_Review
7. Rodas J. Contextualización de las zoonosis bacterianas y virales transmitidas por roedores. Rev MVZ [Internet]. 2012;15(1):2010-2. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/693/69319041017.pdf>
8. Medina G. Ecología de enfermedades infecciosas emergentes y conservación de especies silvestres. Archivos de medicina veterinaria [Internet]. 2010;42:11-24. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-

732X2010000100003&nrm=iso

9. Cabello C, Cabello F. Zoonosis con reservorios silvestres: Amenazas a la salud pública y a la economía. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2008;136:385-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000300016> %0A
10. Blanco P, Corrales H, Arroyo S, Pérez, J. Álvarez L, Castellar A. Comunidad de roedores en el municipio de san marcos, sucre, colombia. *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*. 2012;4(1):89-101.
11. Villalobos D, Pineda W. Clave para la identificación de los roedores De Costa Rica. Primera Ed. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2016.
12. CDC. Roedores [Internet]. Enfermedades transmitidas por roedores. 2017 [citado 29 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rodents/diseases/direct.html>
13. Torres J, Ríos S, Sánchez J, De la Sancha N, Teta P. Rodentia. En: Saldivar, Silvia; Rojas, Viviana; Gimenez D, editor. *Libro Rojo de los Mamíferos del Paraguay*. Paraguay; 2018. p. 124-36.
14. Bordes F, Blasdell K, Morand S. Transmission ecology of rodent-borne diseases: New frontiers. *Integrative Zoology*. 2015;10(5):424-35.
15. Alberico M, Cadena A, Hernández J, Muñoz Y. Mamíferos (Synapsida: Theria) de Colombia. *Biota Colombiana* [Internet]. 2000;1:43-75. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49110103>%0ACómo
16. Abondano D. Comparación de la eficiencia del método de captura marcaje-recaptura y registro indirecto del curí silvestre (*Cavia anolaimea*) en la reserva forestal municipal de Cogua, Cundinamarca. Pontificia Universidad Javeriana; 2009.
17. Ministerio de salud y protección social. Manual para el control integral de roedores [Internet]. Colombia; 2012. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SA/manual-integral-de-roedores.pdf>

18. Picco N, Martin V. Determinación de bacterias zoonóticas transmitidas por roedores. Argentina; 2015. 1-67 p.
19. Myers P. Rodentia [Internet]. Animal Diversity Web. 2000 [citado 29 de junio de 2019]. Disponible en: <https://animaldiversity.org/accounts/Rodentia/>
20. Arce C. Dinámica poblacional de roedores plagas y su control en el Perú [Internet]. Universidad Nacional Agraria la Molina; 2018. Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/bitstream/handle/UNALM/3597/rosas-arce-constanza.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Mattar S, Alvis N, Gonzalez M. Haemorrhagic Fever Transmitted by Vectors In the Neotropics. En: Current Topic In Public Health. 2013. p. 381-99.
22. Rodrigues M, Lima L, Xavier S, Herrera H, Rocha F, Roque A, et al. Uncovering Trypanosoma spp. diversity of wild mammals by the use of DNA from blood clots. International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife [Internet]. 2019;8(February):171-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2019.02.004>
23. García R, Reyes A, Basilio D, Ramírez M, Rivas B. Leptospirosis; un problema de salud pública. Rev Latinoamer Patol Clin [Internet]. 2013;60(1):57-70. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt131g.pdf>
24. Ospina C, Rincon M, Soler D, Hernández P. Papel de los roedores en la transmisión de Leptospira spp. en granjas porcinas. Revista de Salud Pública. 2017;19(4):555-61.
25. Carrada T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Patol Clin [Internet]. 2005;52(4):246-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2005/pt054f.pdf>
26. Sanchez L. Dengue, Leptospirosis, Hantavirus y Rickettsiosis en Pacientes con Síndrome Febril Agudo no Paludico en el Meta, Colombia (2013-2014). Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; 2017.
27. Céspedes M. Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Emergente. Rev Perú Med Exp Salud

- publica [Internet]. 2005;22(4):290-307. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v22n4/a08v22n4.pdf>
28. Victoria R. Presencia de *Leptospira* spp en murciélagos de la ciudad de Sincelejo, Sucre, Colombia. Universidad de Sucre; 2017.
 29. Toyokawa T, Ohnishi M, Koizumi N. Diagnosis of acute leptospirosis Expert. *Expert Rev Anti Infect.* 2011;9(1):111-21.
 30. Romero C, Falconar A. *Leptospira* spp. y leptospirosis humana. *Revista Salud Uninorte* [Internet]. 2016;32(1):123-43. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522016000100011
 31. Ko A, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: The dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nature Reviews Microbiology.* 2009;7(10):736-47.
 32. Tique V, Mattar S, Miranda J, Oviedo M, Noda A, Montes E, et al. Clinical and Epidemiological Status of Leptospirosis in a Tropical Caribbean Area of Colombia. *BioMed Research International.* 2018;2018:8.
 33. Barbosa C, Martins G, Lilenbaum W. Atypical virulence of *Leptospira kirschneri* serogroup Icterohaemorrhagiae isolated from capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in hamster model. *Microbial Pathogenesis* [Internet]. 2019;126(April 2018):134-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.10.032>
 34. Morales R, Bravo D, Moreno D, Góngora A, Ocampo A. Asociación serológica de la infección por leptospira en humanos, porcinos y roedores en una granja de Villavicencio-Colombia Orinoquia. *Orinoquia* [Internet]. 2007;11(2):73-80. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/896/89611208.pdf>
 35. Blasdell K, Morand S, Perera D, Firth C. Association of rodent-borne leptospira spp. with urban environments in Malaysian Borneo. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2019;13(2):1-17.
 36. Organization World Health. Report of the second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization;

2011. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44588>

37. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. julio de 2008;12(4):351-7.
38. Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín Epidemiológico Semana: Leptospirosis [Internet]. Ins. 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_15.pdf
39. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública: Leptospirosis [Internet]. Colombia; 2019 p. 4-15. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Leptospirosis.pdf
40. Martin P, Arauz M, Stanchi N. Diagnóstico de leptospirosis mediante técnicas moleculares: ventajas y limitaciones en Medicina Veterinaria Diagnosis of leptospirosis by molecular techniques: advantages and limitations in veterinary medicine. *AnalectaVet*. 2015;35(31):26-38.
41. Rius C. La peste a lo largo de la historia Introducción. *Rev Enf Emerg* [Internet]. 2019;18(3):119-27. Disponible en: http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a726/4_REVISION_ENF-EMERG003-2019_cristina-rius.pdf
42. D' Ottavio A. Kitasato Shibasaburo. El Barón resiliente. *Revista Médica del Rosario* [Internet]. 2017;83(2):1-6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320306239_Kitasato_Shibasaburo_El_baron_resiliente
43. Sanchez C. La muerte negra: «el avance de la peste». *Rev MED* [Internet]. 2008;16(1):133-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/910/91016118.pdf>
44. Zietz B, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia Pestis*. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2004;395(April):1315. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128933/pdf/main.pdf>

45. Faccini Á, Sotomayor H. Reseña histórica de la peste en Suramérica: Una enfermedad poco conocida en Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2013;33(1):8-27. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/814/1695>
46. WHO. Plague [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado 25 de febrero de 2021]. p. 1. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/plague#tab=tab_1
47. CDC. Plague [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 25 de febrero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/plague/index.html>
48. Brubaker R. Physiology of *Yersinia pestis*. En: *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective* [Internet]. Dordrecht.; 2016. p. 79-99. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-024-0890-4_4#citeas
49. Brubaker R. *Yersinia pestis*. En: Tang Y-W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman JBT-
MMM (Second E, editores. *Molecular Medical Microbiology* [Internet]. Second Edi. Boston: Academic Press; 2015. p. 1845-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971692001037>
50. Demeure C, Dussurget O, Fiol G, Le Guern A, Savin C, Pizarro J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination and diagnostics. *Microbes and Infection* [Internet]. 2019;21(5-6):202-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41435-019-0065-0>
51. Yang R. Plague: Recognition, Treatment, and Prevention. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2018;56(1):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744195/pdf/e01519-17.pdf>
52. Drancourt M. Plague. En: *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease* [Internet]. 9th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 584-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416043904000722>
53. Mead P. *Yersinia* Species (Including Plague). En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*

- [Internet]. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 2607-2618.e2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455748013002319>
54. Schneider M, Najera P, Aldighieri S, Galan D, Bertherat E, Ruiz A, et al. Where Does Human Plague Still Persist in Latin America? PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2014;8(2). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002680>
 55. Du Z, Wang X. Pathology and Pathogenesis of Yersinia pestis. En: Yersinia pestis: Retrospective and Perspective [Internet]. Dordrecht.; 2016. p. 193-215. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-024-0890-4_7#citeas
 56. Black A. Worsening Symptoms of Fever, Chills, Cough, Fatigue, and Muscle Soreness in Visitors to Washington, DC. Laboratory Medicine. 2006;37(8):471-3.
 57. Margolis D, Burns J, Reed S, Ginsberg M, O'Grady T, Vinetz J. Case Report: Septicemic Plague in a Community Hospital in California. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2008;78(6):868-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746638/pdf/nihms88896.pdf>
 58. OMS. Boletines de información sobre los brotes de peste [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado 26 de febrero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/archive/disease/plague/es/>
 59. Drummond W, Nelson C, Fowler J, Epton E, Mead P, Lawaczeck E. Plague in a pediatric patient: Case report and use of polymerase chain reaction as a diagnostic aid. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2014;3(4):e38-41.
 60. Mills J, Childs J, Ksiasek T, Peters C. Métodos para trampeo y muestreo de pequeños mamíferos para estudios virológicos [Internet]. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA; 1998. 1-65 p. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11583>
 61. WHO. Neglected tropical diseases [Internet]. World Health Organization. 2017. p. 3. Disponible en: https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
 62. Pérez J, Perez A, Norman F, Monge B, López R. Old and new challenges in Chagas disease. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2015;15(11):1347-56. Disponible en:

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00243-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00243-1)

63. Cantillo O, Medina M, Zuluaga S, Valverde C, Motta C, Ladino A, et al. Eco-epidemiological study reveals the importance of *Triatoma dimidiata* in the *Trypanosoma cruzi* transmission, in a municipality certified without transmission by *Rhodnius prolixus* in Colombia. *Acta Tropica* [Internet]. 2020;209(May):105550. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105550>
64. Herrera C, Licon M, Nation C, Jameson S, Wesson D. Genotype diversity of *Trypanosoma cruzi* in small rodents and *Triatoma sanguisuga* from a rural area in New Orleans, Louisiana. *Parasites & Vectors* [Internet]. 2015;8(1):123. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0730-8>
65. Hodo C, Bertolini N, Bernal J, VandeBerg J, Hamer S. Lack of *Trypanosoma cruzi* Infection in Urban Roof Rats (*Rattus rattus*) at a Texas Facility Housing Naturally Infected Nonhuman Primates. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS* [Internet]. 1 de enero de 2017;56(1):57-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905716>
66. Rosal G, Noguera B, Villagrán M, Cabrera J, Montañez O, Martínez J. Chagas disease: Importance of rats as reservoir hosts of *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909) in western Mexico. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2018;11(2):230-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034117301910>
67. Bern C, Messenger L, Whitman J, Maguire J. Chagas disease in the united states: A public health approach. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2019;33(1):1-42. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/33/1/e00023-19.full.pdf>
68. Díaz M, González C. Enfermedad de Chagas agudo: transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* como una vía de transmisión re-emergente. *Rev Universidad Industrial de Santander* [Internet]. 2014;46(2):177-88. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/4368/4657>
69. Cantillo O, Bedoya S, Xavier S, Zuluaga S, Salazar B, Vélez A, et al. *Trypanosoma cruzi*

infection in domestic and synanthropic mammals such as potential risk of sylvatic transmission in a rural area from north of Antioquia, Colombia. *Parasite Epidemiology and Control* [Internet]. 2020;11(52):e00171. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00171>

70. Martins A, Gomes A, Mendonça E, Fietto, Juliana. Lopes R, Santana L, Oliveira M, et al. Biology of *Trypanosoma cruzi*: An update. *Infectio*. 2012;16(1):45-58.
71. Alvarado J, Ceballos L, Orozco M, Enriquez G, Cardinal M, Cura C, et al. The sylvatic transmission cycle of *Trypanosoma cruzi* in a rural area in the humid Chaco of Argentina. *Acta tropica* [Internet]. 2012/07/03. octubre de 2012;124(1):79-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771688>
72. Florez, Astrid; Caicedo R. Guía para la vigilancia por laboratorios del *Trypanosoma cruzi* [Internet]. Instituto Nacional de Salud. 2017. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin de laboratorio/Guia para la Vigilancia por laboratorio de Trypanosoma cruzi.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Guia%20para%20la%20Vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20Trypanosoma%20cruzi.pdf)
73. CDC. Chagas Disease [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 26 de febrero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>
74. Teixeira A, Hecht M, Guimaro M, Sousa A, Nitz N. Pathogenesis of chagas' disease: Parasite persistence and autoimmunity. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2011;24(3):592-630. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/24/3/592.full.pdf>
75. García J, Gómez A. Enfermedad de chagas: El desenlace de un conflicto entre el parásito y el sistema inmunitario. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2012;78(3):298-322.
76. Bocchi, E. Bulgarelli, R. Scanavaca, M. Cunha, E. Sarli V. Chronic Chagas Heart Disease Management. *Journal of American College of Cardiology* [Internet]. 2017;70(12):1510-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911515/>
77. Nuñez M, Pereira A, Acquatella H, Bern C, Bolger A, Echeverría L, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 18 de septiembre de 2018;138(12):169-209. Disponible en:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000599>

78. World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. World Health Organization [Internet]. 2015;6(90):33-44. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf?ua=1>
79. Pérez J, Molina I. Chagas disease. The Lancet [Internet]. enero de 2018;391(10115):82-94. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617316124>
80. Cucunuba Z, Manne J, Diaz D, Nouvellet P, Bernal O, Marchiol A, et al. How universal is coverage and access to diagnosis and treatment for Chagas disease in Colombia? A health systems analysis. Social science & medicine [Internet]. febrero de 2017;175:187-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107703>
81. Olivera M, Chaverra K. New Diagnostic Algorithm for Chagas Disease: Impact on Access to Diagnosis and Out-of-Pocket Expenditures in Colombia. Iranian journal of public health [Internet]. julio de 2019;48(7):1379-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708550/>
82. Lorca M, Contreras M, Salinas P, Guerra A, Raychaudhuri S. Evaluación de una prueba rápida para el diagnóstico de la infección por Trypanosoma cruzi en suero. Parasitología latinoamericana [Internet]. 2008;63:29-33. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122008000100005&nrm=iso
83. Castellanos Y, Cucunubá Z, Flórez A, Orozco L. Reproducibilidad de pruebas serológicas para el diagnóstico de infección por Trypanosoma cruzi en mujeres embarazadas de una zona endémica de Santander, Colombia. Biomédica [Internet]. 1 de junio de 2014;34(2 SE-Artículos originales):198-206. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1571>
84. Laenen L, Vergote V, Calisher C, Klempa B, Klingström J, Kuhn J, et al. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. Viruses [Internet]. 27 de agosto de 2019;11(9):788. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461937>

85. Moreno H, Rangel S, Thompson M, Merino J, Lara M, Piña C, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus, una amenaza latente en México. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2014;19(1):96-103.
86. 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* [Internet]. 2005;30(2):157-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11262-004-5625-2>
87. CDC. Hantavirus [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 26 de febrero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hantavirus/index.html>
88. OMS. Síndrome pulmonar por hantavirus — República Argentina [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [citado 26 de febrero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/23-January-2019-hantavirus-argentina/es/>
89. Abudurexiti A, Adkins S, Alioto D, Alkhovsky S, Avšič T, Ballinger M, et al. Taxonomy of the order Bunyavirales: update 2019. *Archives of virology* [Internet]. 2019/05/07. julio de 2019;164(7):1949-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31065850>
90. Avšič T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019;21:e6-16. Disponible en: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2815%2900536-4>
91. Gegúndez M, Lledó L. Infección por hantavirus y otros virus transmitidos por roedores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2005;23(8):492-500. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infeccion-por-hantavirus-otros-virus-13078828#:~:text=Tras el contacto con el,aproximado de 2 semanas 5>.
92. Guzmán C, Calderón A, González M, Mattar S. Infecciones por hantavirus. *Revista MVZ Córdoba*. 2017;22:6101-17.
93. Londoño A, Levis S, Rodas J. Hantavirus como agentes emergentes de importancia en

- Suramérica. Biomedica. 2011;31:451-64.
94. Guterres A, De Lemos E. Hantaviruses and a neglected environmental determinant. *One Health* [Internet]. 2018;5(December 2017):27-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.onehit.2017.12.002>
 95. Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virologica Sinica*. febrero de 2017;32(1):32-43.
 96. Chandy S, Mathai D. Globally emerging hantaviruses: An overview. *Indian Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2019;35(2):165-75. Disponible en: <http://www.ijmm.org/text.asp?2017/35/2/165/209585>
 97. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 16 de julio de 2013;11:539. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3066>
 98. Guzmán C, Mattar S, Levis S, Pini N, Figueiredo T, Mills J, et al. Prevalence of antibody to hantaviruses in humans and rodents in the Caribbean region of Colombia determined using Araraquara and Maciel virus antigens. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(2):167-71.
 99. Jonsson C, Figueiredo L, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2010;23(2):412-41. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/23/2/412.full.pdf>
 100. Montoya C, Diaz F, Rodas J. Recent evidence of hantavirus circulation in the American tropic. *Viruses*. 2013;6(3):1274-93.
 101. Kruger D, Figueiredo L, Song J, Klempa B. Hantaviruses-Globally emerging pathogens. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2015;64:128-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.033>
 102. Mattar S, Guzmán C, Figueiredo L. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2015;13(8):939-46.

103. Hallam S, Koma T, Maruyama J, Paessler S. Review of Mammarenavirus Biology and Replication. *Frontiers in microbiology* [Internet]. 3 de agosto de 2018;9:1751. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123198>
104. Sarute N, Ross S. New World Arenavirus Biology. *Annual review of virology* [Internet]. 2017/06/23. 29 de septiembre de 2017;4(1):141-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645238>
105. Garry C, Garry R. Proteomics Computational Analyses Suggest that the Antennavirus Glycoprotein Complex Includes a Class I Viral Fusion Protein (α -Penetrene) with an Internal Zinc-Binding Domain and a Stable Signal Peptide. *Viruses* [Internet]. 14 de agosto de 2019;11(8):750. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416162>
106. Fernandes J, De Oliveira R, Guterres A, Barreto D, Terças A, Teixeira B, et al. Detection of Latino virus (Arenaviridae: Mammarenavirus) naturally infecting *Calomys callidus*. *Acta Tropica* [Internet]. 2018;179(December 2017):17-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.12.003>
107. Soto E, Mattar S. Fiebres hemorrágicas por Arenavirus en Latinoamérica. *Salud Uninorte*. 2010;26(2):298-310.
108. Fernandes J, Guterres A, De Oliveira R, Jardim R, Dávila A, Hewson R, et al. Aporé virus, a novel mammarenavirus (Bunyavirales: Arenaviridae) related to highly pathogenic virus from south America. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* [Internet]. 2019;114(4):1-3. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762019000100601
109. Zapata J, Pauza D, Djavani M, Rodas J, Moshkoff D, Bryant J, et al. Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infection of macaques: A model for Lassa fever. *Antiviral Research* [Internet]. 2011;92(2):125-38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.07.015>
110. Mattar S, Guzmán C, Calderón A, González M. Infecciones por arenavirus. *Revista MVZ Córdoba*. 2017;22:6089-100.
111. DANE. Censo nacional de poblaciones y vivienda 2018-Colombia (Villavicencio) [Internet].

2018. Disponible en: <https://sitios.dane.gov.co/cnpv/#!/>

112. Alcaldía de Villavicencio. Ecología de Villavicencio [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.villavicencio.gov.co/MiMunicipio/Paginas/Ecologia.aspx>
113. Monge J, Sánchez C. Aplicación de un factor de corrección en la estimación del éxito de captura de roedores plaga. *Agronomía Costarricense*. 2015;39(1):141-8.
114. Noda A, Rodríguez I, Rodríguez Y, Govín A, Fernández C, Obregón A. High sensitive PCR method for detection of pathogenic *Leptospira* spp. in paraffin-embedded tissues. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2014;56(5):411-5.
115. Hinnebusch J, Schwan T. New method for plague surveillance using polymerase chain reaction to detect *Yersinia pestis* in fleas. *Journal of Clinical Microbiology*. 1993;31(6):1511-4.
116. Moreli M, Moro R, Figueiredo L. Detection of Brazilian hantavirus by reverse transcription polymerase chain reaction amplification of N gene in patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* [Internet]. 2004;99(6):633-8. Disponible en: <https://cutt.ly/lfl0cVi>
117. Delgado S, Erickson BR, Agudo R, Blair PJ, Vallejo E, Albariño CG, et al. Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathogens*. 2008;4(4):1-6.
118. Mendoza L, Bronzoni R, Takayanagui O, Aquino V, Moraes L. Viral infections of the central nervous system in Brazil. *Journal of Infection*. 2007;54(6):589-96.
119. Agudelo P, Londoño A, Quiroz V, Ángel J, Moreno N, Loaiza E, et al. Prevalence of *Leptospira* spp. in urban rodents from a Groceries Trade Center of Medellín, Colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;81(5):906-10.
120. Roger M, Girard S, Faharoudine A, Halifa M, Bouloy M, Cetre C, et al. *Yersinia pestis* in Small Rodents, Mongolia. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(7):1319-20.
121. Mead P. Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America* [Internet]. 2015;29(2):187-210. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552015000240>

122. Alemán A, Iguarán H, Puerta H, Cantillo C, Mills J, Ariz W, et al. Primera evidencia serológica de infección por Hantavirus en roedores, en Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2006;8(1):1-12.
123. Montoya C, Cajimat M, Milazzo M, Diaz F, Rodas J, Valbuena G, et al. Phylogenetic Relationship of Necoclí to Other South American Hantaviruses. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2015;15(7):438-45.
124. Witkowski P, Kallies R, Hoveka J, Auste B, Ithete N, Šoltys K, et al. Novel arenavirus isolates from namaqua rock mice, Namibia, Southern Africa. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(7):1213-6.
125. Castellar A, Guevara M, Rodas J, Londoño A, Arroyave E. Primera evidencia de infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (arenavirus) en roedores *Mus musculus* capturados en la zona urbana del municipio de Sincelejo , Sucre , Colombia. *Biomedica*. 2017;37(Supl. 1):75-85.

ANEXOS

Anexo A. Clasificación de los Orthohantavirus del mundo

Subfamilia	Género	Especie	Virus (Abreviación)
Mammantavirinae	Orthohantavirus	<i>Andes orthohantavirus</i>	Andes virus (ANDV)
			Castelo dos Sonhos virus (CASV)
			Lechiguanas virus (LECV = LECHV)
			Orán virus (ORNV)
		<i>Asama orthohantavirus</i>	Asama virus (ASAV)
		<i>Asikkala orthohantavirus</i>	Asikkala virus (ASIV)
		<i>Bayou orthohantavirus</i>	bayou virus (BAYV)
			Catacamas virus (CATV)
		<i>Black Creek Canal orthohantavirus</i>	Black Creek Canal virus (BCCV)
		<i>Bowe orthohantavirus</i>	Bowé virus (BOWV)
		<i>Bruges orthohantavirus</i>	Bruges virus (BRGV)
		<i>Cano Delgadito orthohantavirus</i>	Caño Delgadito virus (CADV)
		<i>Cao Bang orthohantavirus</i>	Cao Bắng virus (CBNV)
			Liánghé virus (LHEV)
		<i>Choclo orthohantavirus</i>	Choclo virus (CHOV)
		<i>Dabieshan orthohantavirus</i>	Dàbiéshān virus (DBSV)
		<i>Dobrava-Belgrade orthohantavirus</i>	Dobrava virus (DOBV)
			Kurkino virus (KURV)
			Saaremaa virus (SAAV)
			Sochi virus (SOCV)
<i>El Moro Canyon orthohantavirus</i>	Carrizal virus (CARV)		
	El Moro Canyon virus (ELMCV)		
	Huitzilac virus (HUIV)		
<i>Fugong orthohantavirus</i>	Fúgông virus (FUGV)		
<i>Fusong orthohantavirus</i>	Fūsōng virus (FUSV)		

	Amur virus (AMRV)
<i>Hantaan orthohantavirus</i> *	Hantaan virus (HTNV)
	Soochong virus (SOOV)
<i>Jeju orthohantavirus</i>	Jeju virus (JJUV)
<i>Kenkeme orthohantavirus</i>	Kenkeme virus (KKMV)
<i>Khabarovsk orthohantavirus</i>	Khabarovsk virus (KHAV)
	Topografov virus (TOPV)
<i>Laguna Negra orthohantavirus</i>	Laguna Negra virus (LANV)
	Maripa virus (MARV)
	Rio Mamoré virus (RIOMV)
<i>Luxi orthohantavirus</i>	Lúxī virus (LUXV)
<i>Maporal orthohantavirus</i>	Maporal virus (MAPV)
<i>Montano orthohantavirus</i>	Montaño virus (MTNV)
<i>Necocli orthohantavirus</i>	Necocli virus (NECV)
<i>Oxbow orthohantavirus</i>	Oxbow virus (OXBV)
<i>Prospect Hill orthohantavirus</i>	Prospect Hill virus (PHV)
<i>Puumala orthohantavirus</i>	Hokkaido virus (HOKV)
	Muju virus (MUJV)
	Puumala virus (PUUV)
<i>Rockport orthohantavirus</i>	Rockport virus (RKPV)
<i>Sangassou orthohantavirus</i>	Sangassou virus (SANGV)
<i>Seewis orthohantavirus</i>	Seewis virus (SWSV)
<i>Seoul orthohantavirus</i>	gōu virus (GOUV)
	Seoul virus (SEOV)
<i>Sin Nombre orthohantavirus</i>	New York virus (NYV)
	Sin Nombre virus (SNV)
<i>Thailand orthohantavirus</i>	Anjzorobe virus (ANJZV)
	Serang virus (SERV)
	Thailand virus (THAIV)
<i>Tigray orthohantavirus</i>	Tigray virus (TIGV)
<i>Tula orthohantavirus</i>	Adler virus (ADLV)
	Tula virus (TULV)
<i>Yakeshi orthohantavirus</i>	Yákèshí virus (YKSV)
<i>Fuentes. Copiado y modificado de Abulikemu Abudurexiti y Col 2019(89)</i>	

Anexo B. Clasificación de los Mammarenavirus del mundo

Familia	Género	Especie	Virus (Abreviación)
Arenaviridae	Mammarenavirus	<i>Allpahuayo mammarenavirus</i>	Allpahuayo virus (ALLV)
		<i>Argentinian mammarenavirus</i>	Junín virus (JUNV)
		<i>Bear Canyon mammarenavirus</i>	Bear Canyon virus (BCNV)
		<i>Brazilian mammarenavirus</i>	Sabiá virus (SBAV)
		<i>Cali mammarenavirus</i>	Pichindé virus (PICHV)
		<i>Chapare mammarenavirus</i>	Chapare virus (CHAPV)
		<i>Cupixi mammarenavirus</i>	Cupixi virus (CUPXV)
		<i>Flexal mammarenavirus</i>	Flexal virus (FLEV)
		<i>Gairo mammarenavirus</i>	Gairo virus (GAIV)
		<i>Guanarito mammarenavirus</i>	Guanarito virus (GTOV)
		<i>Ippy mammarenavirus</i>	Ippy virus (IPPYV)
		<i>Lassa mammarenavirus</i>	Lassa virus (LASV)
		<i>Latino mammarenavirus</i>	Latino virus (LATV)
		<i>Loei River mammarenavirus</i>	Loei River virus (LORV)
		<i>Lujo mammarenavirus</i>	Lujo virus (LUJV)
		<i>Luna mammarenavirus</i>	Luli virus (LULV)
			Luna virus (LUAV)
		<i>Lunk mammarenavirus</i>	Lunk virus (LNKV)
			Dandenong virus (DANV)
		<i>Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus*</i>	lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)
		<i>Machupo mammarenavirus</i>	Machupo virus (MACV)
		<i>Mariental mammarenavirus</i>	Mariental virus (MRLV)
		<i>Merino Walk mammarenavirus</i>	Merino Walk virus (MRWV)
		<i>Mobala mammarenavirus</i>	mobala virus (MOBV)
		<i>Mopeia mammarenavirus</i>	Mopeia virus (MPOV)
			Morogoro virus (MORV)
		<i>Okahandja mammarenavirus</i>	Okahandja virus (OKAV)
<i>Oliveros mammarenavirus</i>	Oliveros virus (OLVV)		
<i>Paraguayan mammarenavirus</i>	Paraná virus (PRAV)		
<i>Pirital mammarenavirus</i>	Pirital virus (PIRV)		
<i>Ryukyu mammarenavirus</i>	Ryukyu virus (RYKV)		
<i>Serra do Navio mammarenavirus</i>	Amaparí virus (AMAV)		

	<i>Solwezi mammarenavirus</i>	Solwezi virus (SOLV)
	<i>Souris mammarenavirus</i>	souris virus (SOUV)
	<i>Tacaribe mammarenavirus</i>	Tacaribe virus (TCRV)
	<i>Tamiami mammarenavirus</i>	Tamiami virus (TMMV)
	<i>Wenzhou mammarenavirus</i>	Wēnzhōu virus (WENV)
	<i>Whitewater Arroyo mammarenavirus</i>	Big Brushy Tank virus (BBRTV)
		Catarina virus (CTNV)
		Skinner Tank virus (SKTV)
		Tonto Creek virus (TTCV)
		Whitewater Arroyo virus (WWAV)
<i>Fuente. Abudurexiti y colaboradores 2019. (89)</i>		

Anexo C. Plantilla de recolección de datos

PROYECTO: VIGILANCIA DE AGENTES INFECCIOSOS TRANSMITIDOS POR RATAS Y RATONES VILLAVICENCIO COLOMBIA

PLANILLA PROCESAMIENTO DE ROEDORES

SALIDA DE CAMPO #		LOCALIZACIÓN:								Fecha:		
N°	Código	IDENTIFICACIÓN PRELIMINAR	Sexo	Peso	Medidas cm					EDAD	TIPO DE ECTOPARÁSITOS	OBSERVACIONES
					Largo	Cuerpo	Oreja	Cola	Pata			

Anexo D. Evidencias fotográficas del trabajo de campo



A: Trampas Sherman; **B:** Recolección de trampas; **C:** Uso de elementos de protección personal y preparación del área de trabajo

Anexo E. Evidencia fotográfica de la disección y extracción de órganos de los roedores capturados



A: Captura de roedor; **B:** Disección de los roedores; **C:** Recolección de ectoparásitos

Anexo F. Especies de roedores capturadas



10: *Rattus rattus*; 21: *Oligorizomys* sp; 23; *Hyalaeamys* (antes *Oryzomys*); 26: *Proechimys* cf. *oconnelli*; 49: *Zygodontomys brevicauda*