

Síndrome cardiopulmonar por hantavirus

Hantavirus cardiopulmonary syndrome

Miguel Ángel Serra Valdés^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6781-2677>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. maserra@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En el ámbito mundial las enfermedades infecciosas son la segunda causa de muerte en el presente siglo. La epidemiología de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes plantean desafíos a la clínica y a la salud pública en general, tal es el caso del síndrome cardiopulmonar por hantavirus.

Objetivo: Actualizar los conocimientos sobre la vigilancia epidemiológica del microorganismo responsable y documentar a los profesionales de la salud.

Métodos: Revisión de artículos de investigación referentes al síndrome cardiopulmonar por hantavirus en el presente siglo. Se realizaron búsquedas en las fuentes de indexación Scopus, SciELO, Medline, Latindex, Bireme, Google. Lilacs, PubMed sobre el microorganismo, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Conclusiones: La emergencia y reemergencia de este síndrome con alta letalidad debe ser de dominio de clínicos, pediatras, intensivistas, epidemiólogos y los médicos de la atención primaria para su prevención, diagnóstico precoz y conducta oportuna. La vigilancia epidemiológica es fundamental.

Palabras clave: síndrome pulmonar por hantavirus; epidemiología; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Infectious diseases are globally the second cause of death in this century. The epidemiology of emerging and reemerging infectious diseases poses clinical and public health challenges in general; such is the case of Hantavirus cardiopulmonary syndrome.

Objective: Updating information on the epidemiological surveillance of the causing microorganism and provide said knowledge to health professionals.

Methods: Reviewing research articles related to cardiopulmonary syndrome by Hantavirus conducted in the present century. Researches were carried out about the microorganism, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment in the indexing sources Scopus, SciELO, Medline, Latindex, Bireme, Google, Lilacs and PubMed.

Conclusions: The emergence and reemergence of this highly lethal syndrome should be known by clinicians, pediatricians, intensive care staff, epidemiologists and primary care physicians for prevention, early diagnosis and timely treatment. Epidemiological surveillance is essential.

Keywords: Hantavirus pulmonary syndrome; epidemiology; diagnosis; treatment.

Recibido: 04/06/2019

Aprobado: 08/10/2019

Introducción

En el ámbito mundial las enfermedades infecciosas son la segunda causa de muerte en el presente siglo, entre ellas se encuentran las persistentes o endémicas, las reemergentes y las emergentes. A fines del siglo XX, una diversidad de factores contribuyó a la emergencia de enfermedades infecciosas con importante impacto en la salud pública. Estas enfermedades, en general, se caracterizan por ser de reciente aparición, provocar una inusual incidencia en una población o área geográfica, o reaparecer luego de haber cesado su actividad por largo tiempo.

Han transcurrido más de 20 años desde que el Centro de Control de Enfermedades Comunicables (CDC) de Estados Unidos ejerce una estricta vigilancia de enfermedades infecciosas poco frecuentes. Fue en esa oportunidad cuando inició una publicación (Emerging Infectious Diseases) en la cual se comunicaba la aparición de agentes desconocidos, su impacto en distintas poblaciones o nuevas áreas geográficas. Estas enfermedades no son un problema de hoy, ni privativo de la especie humana, sino que han ocurrido en todos los tiempos, afectando a otras especies, inclusive a representantes del reino vegetal. Bacterias, parásitos, virus, priones y hongos constituyen un vastísimo e imprevisible mundo

microbiano. Los grupos humanos y su entorno también son diversos, y en las últimas décadas han variado drásticamente, posibilitando nuevas y diferentes interrelaciones.

Esta visión epidemiológica de las enfermedades emergentes se complementa con estudios moleculares que demuestran la influencia, en muchos agentes, de intercambios genéticos que afectan, particularmente, la evolución de los genes de virulencia o de resistencia a los antimicrobianos. El avance de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes se vincula con un inagotable reservorio microbiano sobre el que influyen factores ecológicos, climatológicos, culturales, económicos, desarrollo sanitario y social, sobre todo fenómenos migratorios actuales y el aumento de la expectativa de vida de repercusión mundial.^(1,2,3,4,5,6,7)

Esta es palpable, pues son conocidos los desafíos que la epidemiología de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes plantean a la clínica y a la salud pública en general, a la vez que analiza los fenómenos biológicos, sociales, culturales, económicos y la infraestructura sanitaria de los países del mundo actual. Se hace necesario entonces el imperativo de instrumentar una vigilancia adecuada y crear una infraestructura nacional y regional de alerta temprana que descarte la posibilidad de que un agente de gran virulencia y facilidad de transmisión pueda afectar a parte de la población mundial.

Es imprescindible actualizarse constantemente con la integración de las ciencias básicas, investigaciones clínicas y epidemiológicas en los diferentes países, regiones geográficas y continentes amenazados. Tan solo en los 18 años que van de este siglo contamos con múltiples ejemplos: SARS, influenza H5N1, H1N1pdm09, H7N9, H3N2V, MERS-CoV, además de aquellas infecciones que ya se conocían de antes pero que estaban confinadas a regiones circunscritas específicas y que se han diseminado a otras regiones del mundo.^(1,2,3,4,5,6,7)

El tema que nos ocupa está precisamente en esta problemática. La emergencia de síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) o síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) que constituye una entidad de alta letalidad (76 %). Se han seguido noticias en Internet en los últimos meses incluyendo lo que va de año 2019 y revisado publicaciones al respecto que incluyen estudios y revisiones del tema motivadas por el incremento de casos en las Américas.^(8,9,10) En nuestro centro hospitalario se ha observado en los últimos meses el comportamiento de algunos casos que recuerdan la presentación de esta entidad y algunos han tenido desenlace fatal. Tales motivos decidieron realizar la presente revisión con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre la vigilancia epidemiológica del microorganismo responsable y documentar a los profesionales de la salud.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las diferentes fuentes de indexación (Scopus, SciELO, Medline, Latindex, Bireme, Google. Lilacs, PubMed) de publicaciones biomédicas de artículos de investigación de casos, de revisión y otros relacionados con los descriptores: hantavirus, síndrome pulmonar por hantavirus, síndrome cardiopulmonar por hantavirus, enfermedades emergentes y reemergentes, epidemiología.

Síndrome pulmonar por hantavirus

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) fue reconocido por primera vez en 1993 como un brote de síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) de alta letalidad (76 %), en el sur-oeste de Estados Unidos. Aunque el componente respiratorio del severo cuadro cardiopulmonar de este síndrome cumple con los criterios de SDRA, ahora se sabe que tiene un cuadro clínico, una patogenia y un tratamiento diferente y particular. En Sudamérica, los tres primeros casos fueron notificados en Brasil en 1993 y luego se han confirmado casos en Argentina, Paraguay, Uruguay, Chile, México, Colombia y Bolivia. Se han identificado varios tipos de hantavirus, cada uno de ellos con un reservorio (roedor) específico, presentándose la mayoría de los casos entre los meses de noviembre y abril. Recientemente se reporta por Argentina y Estados Unidos la transmisión directa entre personas.^(18,19,20,21,22)

Los hantavirus pertenecen a la familia *Bunyaviridae* y al género hantavirus, son virus ovoides, envueltos, con un diámetro de 80 a 120 nm con genoma de ARN de polaridad negativa. El ARN de los hantavirus tripartita y codifica para tres proteínas de distintos tamaños. El segmento largo (L) codifica para la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), el segmento mediano (M) codifica para el precursor de la glicoproteína (GPC) que posteriormente es sometida a proceso de modificación postraduccional en donde es cortada y da lugar a las glicoproteínas de superficie, Gn y Gc; y el segmento pequeño (S) lo hace para la proteína de la nucleocápside (N). Dentro de la partícula viral, el ARN está rodeado por la proteína N, dando lugar a los 3 ARNs individuales. Los hantavirus son los agentes causales de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) que se presenta principalmente en Asia y Europa; por su parte, el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) tiene prevalencia en el continente americano. La mortalidad del SPH oscila entre 40 y 70 %, dependiendo del hantavirus implicado. Algunos hantavirus causales de SPH son: Sin nombre, Andes, Monongahela, New York, Black Creek Canal o Bayou, entre otros.⁽¹²⁾

En la actualidad se encuentran notificados en casi todos los países de América (fig. 1). Si bien es cierto que la transmisión a los humanos parte de roedores identificados, que con la eliminación de orina y heces se pulverizan y contaminan el aire de los hogares, instituciones de albergados, locales de trabajo, entre otros, está demostrada la transmisión directa de persona a persona a través de aerosoles provenientes de estornudos y la tos, saliva y besos del virus Andes, entre otros.^(13,14,15,16)



Fig. 1 - Distribución de los hantavirus en el continente americano y sus nombres.

Patogenia del SRH

Tras el reconocimiento por parte de los receptores de membrana, el virión de los hantavirus del nuevo mundo causales de SPH se introduce y lo hace por macropinocitosis, endocitosis mediada por el receptor de clatrina o endocitosis mediada por colesterol o caveolina. El virus es transportado en

endosomas tempranos y posteriormente en endosomas tardíos, donde se desacopla de su receptor debido al pH bajo del medio. Posteriormente la nucleocápside es liberada en el citoplasma y la RdRp inicia la transcripción de los genes virales y la replicación de los segmentos del ARN viral. El ARNm de las proteínas virales N y RdRp son traducidos en los ribosomas libres, mientras que la GPC es traducida en el retículo endoplásmico. Las proteínas Gn y Gc son transportadas al aparato de Golgi para su glicosilación. Se ha asumido que el ensamblaje viral se lleva a cabo en las membranas de Golgi. La migración se da a través de vesículas secretoras hacia la membrana plasmática, liberándose por exocitosis.

Los hantavirus han desarrollado múltiples mecanismos de evasión de la respuesta del interferón tipo 1 (IFN-1) del hospedero. Uno de ellos es un mecanismo transcripcional que resulta en transcripciones virales que poseen un extremo terminal 5'-monofosfatado en lugar de trifosfatado que impide su reconocimiento. Los hantavirus emplean como vehículo a las células CD para su diseminación, las células maduras e infectadas viajan a los nódulos linfáticos donde inducen una fuerte respuesta adaptativa, que consiste en la formación de anticuerpos específicos y células T CD4+ y CD8+ que reconocen epítomos de las glicoproteínas Gn y Gc. Las infecciones causadas por hantavirus resultan, aparentemente, en una producción de respuesta humoral de largo plazo. Después de la infección, las inmunoglobulinas específicas del tipo IgM e IgA se producen rápidamente mientras que el título de IgG aumenta lentamente. Tras la fase aguda se pueden detectar, mayoritariamente, anticuerpos IgM e IgA contra la proteína N. Los factores del hospedero también determinan el resultado de la infección por hantavirus. Algunos estudios determinaron que alelos específicos de HLA pueden estar asociados con severidades media o alta de la enfermedad. En pacientes con SPH infectados con Sin Nombre se encontró que el alelo de HLA-B35 estaba asociado con enfermedad severa.^(20,21,22)

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del SPH suele ser inespecífica y en la mayoría de los casos se observan manifestaciones que le sugieren a la persona una gripe. El período de incubación es de 7 a 39 días con una media de 18 días. La enfermedad es precedida por pródromos: adinamia, fiebre, mialgias, cefalea, inapetencia, decaimiento general, vómitos, dolor abdominal, en algunos casos deposiciones líquidas, 4 a 6 días previos, para luego presentar la típica dificultad respiratoria. Los síntomas de la enfermedad están caracterizados por los efectos directos del virus en el endotelio vascular, así como por la inmunopatología causada por la activación de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo. Los síntomas y signos más comunes del SPH son: tos seca, compromiso cardiorrespiratorio con polipnea que se va haciendo importante, cianosis, taquicardia e hipotensión arterial, fiebre, escalofríos, dolores musculares, cefalalgia, inyección conjuntival en algunos casos, vómitos con

dolor abdominal, acompañados de trombocitopenia, hemoconcentración, leucocitosis que puede llegar a la reacción leucemoide y desviación izquierda y la presencia de linfocitos atípicos más del 10 %. A medida que progresa se instala cuadro de shock, edema pulmonar no cardiogénico, afectación multiorgánica y lesiones hemorrágicas en algunos casos. Los autores señalan que cuando el paciente llega a una etapa de shock irreversible, la defunción es segura. El estudio radiológico del tórax revela infiltrados intersticiales a nivel pulmonar, luego verdadero infiltrado y edema alveolar y finalmente, edema pulmonar franco (figuras 2,3,4).^(9,22,23,24)



Fig. 2 - Infiltrados intersticiales iniciales.



Fig. 3 - Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en fase edema pulmonar.



Fig. 4 - Edema pulmonar masivo en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus.

Algunos señalan que la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) (fig. 5) y la resonancia magnética contribuyen al diagnóstico diferencial con otros cuadros pulmonares. Las características principales de la TACAR fueron la presencia de opacidades en vidrio esmerilado (OVE) y de un ligero engrosamiento de los septos interlobulares, Se detecta también derrame pleural en algunos casos y generalmente, engrosamiento peribroncovascular.^(25,26)

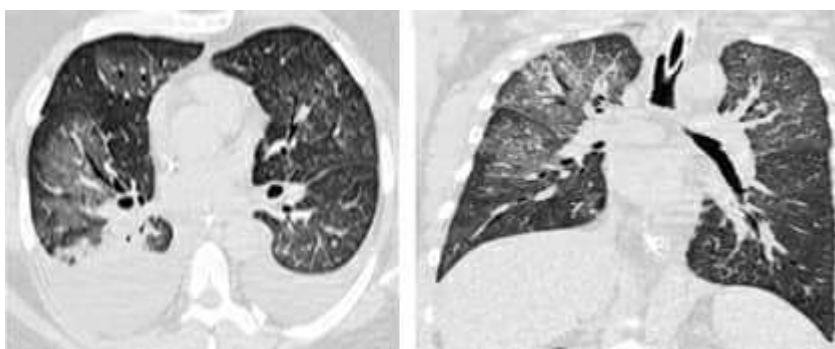


Fig. 5 - Imágenes de la TACAR.

Los autores revisados destacan 5 fases evolutivas según estudios de casos: incubación (5 a 45 días), pródromo (de 1 a 6 días) donde se presentan los síntomas, alteraciones hematológicas y de imágenes, falla cardio-pulmonar (de 6 a 9 días) donde la mortalidad es elevada, poliuria cuando empieza la mejoría (de 10 a 15 día) y convalecencia, (de 2 a 3 meses). La fase de convalecencia se distingue por mejorías en la oxigenación, la diuresis y estabilización hemodinámica.^(9,22,23)

Diagnóstico

A menudo es diagnosticado como neumonía atípica, síndrome de dificultad respiratoria de tipo adulto, endocarditis bacteriana con émbolos sépticos pulmonares o neumonías causadas por micoplasma, histoplasma, leptospira, Coccidio desimmitis por Francisella tularensis o influenza. Esta

confusión se debe en gran medida a que las neumonías comparten elementos clínicos y radiológicos donde el diagnóstico diferencial puede orientarse, en algunos casos, sobre la base de la historia epidemiológica.⁽¹⁷⁾ La hemoconcentración y la hiponatremia se observa en 80 % de los casos. Estudios de casos realizados en países latinoamericanos señalan haber encontrado trastornos de la coagulación, afectación de la función renal y hepática con aumento de las transaminasas en 86 % de los pacientes cuando el shock está establecido. La IgM e IgA específicas elevadas al 5to día como primera muestra es orientadora y positiva alrededor de 90 % de los casos. La elevación de IgG específica a partir de la segunda semana de evolución, aunque señalan los autores que a veces no hay seroconversión. La RT-RCP es de utilidad al igual que inmunohistoquímica. Demostrar el genoma viral es importante y en las investigaciones realizadas solo en 30 % fue demostrado. Es de señalar que en investigaciones revisadas hubo casos con el síndrome con seronegatividad. A pesar de que se puede hacer un diagnóstico de presunción basado en la historia clínica del paciente, la epidemiología y los hallazgos radiológicos y la confirmación del diagnóstico requiere pruebas diagnósticas específicas, como pruebas serológicas (ELISA), de transcripción inversa y PCR.^(5,9,25)

La epidemiología y la ecología de las diferentes regiones geográficas cobran un valor fundamental en el índice de sospecha. La transmisión de los hantavirus se considera de alto riesgo para los habitantes rurales por la mayor probabilidad de exposición a los roedores silvestres. En cambio en áreas preferentemente urbanas la transmisión directa de persona a persona cobra fuerzas por el comportamiento humano y lugares de cantidad de personas cerrados. Se ha observado una correlación positiva entre el aumento en la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en roedores y la aparición de casos humanos. La seropositividad a hantavirus en humanos, sugiere que la enfermedad se puede estar presentando con manifestaciones leves y subclínicas compatibles con síndromes febriles de otras causas, debido a la circulación de un hantavirus menos virulento, como se ha propuesto en otros países de Suramérica.^(9,22)

El diagnóstico diferencial se realiza con otras enfermedades e infecciones virales como dengue, leptospirosis, influenza AH1N1, coronavirus, enfermedades bacterianas como neumonía grave, así como apendicitis aguda, peritonitis, sepsis, CID, púrpura trombocitopénica.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico ni preventivo. Los antivirales empleados no han dado los resultados esperados. Ribavirin demuestra actividad contra hantavirus *in vitro* y en estudios con animales. Los estudios en humanos han sido decepcionantes. Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida) es un nuevo fármaco antiviral cuyo mecanismo parece estar relacionado con la competencia con las bases de purina durante la síntesis de ARN, lo que conduce a la inhibición de

la ARN polimerasa viral y causa Mutagénesis letal tras la incorporación. Ha demostrado actividad *in vitro* contra una amplia gama de virus de ARN. Aunque todavía se considera experimental, con respecto a los hantavirus, el favipiravir ha demostrado al menos una actividad *in vitro* quizás superior al Ribavirin.

Una variedad de nuevos agentes antivirales bajo investigación han demostrado actividad *in vitro* y algo *in vivo* contra los hantavirus del nuevo mundo. Estos incluyen análogos de nucleótidos tales como 1-beta-d-ribofuranosil-3-etiniltriazol (ETAR), así como derivados de N1-aril-purina. Otra rama prometedora incluye medicamentos que bloquean la integrina $\alpha\beta 3$, bloqueando así la entrada de los virus en sus células diana. Si bien existen varios estudios *in vitro* con resultados prometedores para esta clase de compuestos, actualmente no se dispone de datos en animales.^(26,33)

Se sigue planteando utilizar antibióticos que cubran un espectro amplio. Los casos deben ser ingresados en unidades de terapia intensiva, asistencia ventilatoria según la clínica y valores de oximetría y gasometría. Están indicados los coloides y plasma tratando de mantener un balance de volumen negativo y una PVC que son supere los 6 cms de agua. Uso de fármacos como dopamina o dobutamina, como medida preventiva del *shock*. Los esteroides están indicados en todos los casos, preferentemente la Metilprednisolona a dosis plenas y en infusión continua las primeras 72 h, su uso ha disminuido la letalidad.^(23,30) La hemofiltración continua de alto volumen con ventilación protectora durante 6 a 12 h ha dado buenos resultados en casos reportados en Brasil. Actualmente se sigue trabajando en la elaboración de una vacuna para los casos del nuevo mundo.⁽²⁶⁾

La presente revisión alerta sobre los desafíos que las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes le plantean a la clínica, la medicina emergente e intensiva y a la salud pública en general con enfermedades como es el SRH. La presentación clínica suele ser inespecífica y en la mayoría de los casos se observan manifestaciones que sugieren una gripe. El diagnóstico descansa fundamentalmente en la clínica, laboratorio, radiología y la epidemiología teniendo en cuenta la situación epidemiológica cercana. La prevención y el diagnóstico precoz es lo más importante pues una vez avanzado el síndrome la letalidad es muy elevada, sobre todo en la fase de shock refractario. La hospitalización precoz y la terapéutica expuesta disminuyen la mortalidad. Es conveniente la información a todos los profesionales en este momento y a los que se dedican a la infectología clínica en centros especializados con recursos de laboratorio. La vigilancia epidemiológica es un arma importante en esta afección.

Referencias bibliográficas

1. Suárez Larreinaga CL, Berdasquera Corcho D. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. Rev Cubana Med Gen Integr. 2000[acceso: 20/01/2019];16(6):593-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000600011&lng=es
2. Santos Preciado JI. El CISEI: referente en investigación sobre enfermedades infecciosas en el siglo XXI. Salud Pública de México. 2018[acceso: 20/01/2019];60(1):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/9234>
3. Ochoa Zaldivar M, Castellanos Martínez R, Ochoa Padierna Z, Oliveros Monzón JL. Variabilidad y cambio climáticos: su repercusión en la salud. Medisan. 2015[acceso: 20/01/2019];19(7):873-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000700008&lng=es
4. Prist PR, Uriarte M, Fernández K, Metzger JP. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. PLoS Negl Trop Dis. 2017[acceso: 20/01/2019];11(7): e0005705. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005705>
5. Hortal M. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. Rev. Med. Urug. 2016[acceso: 20/01/2019];32(1):52-58. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100007&lng=es
6. Microorganismos emergentes y reemergentes. Temática y Resúmenes. VIII Congreso de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas SADEBAC - II Jornada de Micología Clínica - I Jornada de Parasitología Clínica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires–Argentina. 2018. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2018[acceso: 20/01/2019];52(1):127-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v52n1/v52n1a19.pdf>
7. Dearing MD, Disney L. Ecology of hantavirus in a changing world. Ann NY Acad Sci. 2010[acceso: 20/01/2019];1195:99-112 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1749-6632.2010.05452.x>
8. Iglesias Ayelén A, Bellomo CM, Martínez Valeria P. Síndrome pulmonar por hantavirus en Buenos Aires, 2009-2014. Medicina. 2016[acceso: 20/01/2019];76(1):1-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802016000100001&lng=es
9. Claros Z, Paz A, Soliz H, Lara R. Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus. Presentación de una Caso. Rev med cient. 2015;28(1):17-23.

10. Guzmán T. Hantavirus Infections. Revista MVZ Córdoba. 2017[[acceso: 20/01/2019];22(supl.): 6101-17. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69353273020>
11. Moreno Sandoval HN. Síndrome pulmonar por hantavirus, una amenaza latente en México. Rev Esp M d Quir. 2014[acceso: 20/01/2019];19:96-103 Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/473/47330738014/>
12. Mac Neil A, Nichol ST, Spiropoulou CF. Hantavirus pulmonary syndrome. Virus Res. 2011[acceso: 19/01/2019];162:138-47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170211003546>
13. Ministerio de Salud Gobierno de Chubut. Informe 39: Parte diario contingencia hantavirus. 2019[acceso: 19/01/2019]. Disponible en: <http://www.ministeriodesalud.chubut.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/PARTE-n-39-10-de-enero.pdf>
14. Tres muertos más por hantavirus. Página 12. 2020[acceso: 19/01/2019]. Disponible en: <https://www.pagina12.com.ar/167297-tres-muertos-mas-por-hantavirus>
15. Chau RM. Evidência Sorológica e Molecular de Hantavirus em Pacientes com Síndrome Febril Agudo atendido no Centro de Saúde Polana Caniço durante o período de 2012-2014. (Doctoral dissertation). 2018[acceso: 19/01/2019]. Disponible en: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/26859/2/ramalho_chau_ioc_mest_2017.pdf
16. Kofman A, Eggers P, Kjemtrup A, Hall R. Notes from the Field: Contact Tracing Investigation after First Case of Andes Virus in the United States - Delaware, February 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(41):1162-63. doi: <http://10.15585/mmwr.mm6741a7>. PMID: 30335741
17. Andrade C. Clarín en Epuyén De un galpón a una fiesta, el camino que recorrió el hantavirus. Clarin. 2019[acceso: 19/01/2019]. Disponible en: https://www.clarin.com/sociedad/galpon-fiesta-camino-recorrio-hantavirus_0_fKKs3E6lP.html
18. Blanco P, Arroyo S, Corrales H, Pérez J, Álvarez L, Castellar A. Evidencia serológica de infección por hantavirus (Bunyaviridae: Hantavirus) en roedores del Departamento de Sucre, Colombia. Rev. salud pública. 2012[acceso: 19/01/2019];14(5):755-64. Disponible en <https://www.scielosp.org/pdf/rsap/2012.v14n5/755-764/es>
19. Castillo HC, Naranjo LJ, Ossa AG. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. Rev. chil. infectol. 2000[acceso: 19/01/2019];17(3):241-

47. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182000000300008&lng=es
20. Ortiz Martínez Y. Estudio de la producción científica sobre hantavirus en Latinoamérica y el Caribe. *Med Clin (Barc)*. 2017[acceso: 19/01/2019];148(12):573-76. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Yeimer-Ortiz-Martinez2/publication/313990796_Estudio_de_la_produccion_cientifica_sobre_hantavirus_en_Latinoamerica_y_el_Caribe/links/5a09f0f8a6fdcc2736de9e41/Estudio-de-la-produccion-cientifica-sobre-hantavirus-en-Latinoamerica-y-el-Caribe.pdf
21. Astorga F. Distributional ecology of Andes hantavirus: a macroecological approach. *International Journal of Health Geographics*. 2018[acceso: 19/01/2019];17(22). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12942-018-0142-z>
22. Moraes Figueiredo LT, Marciel de Souza W, Ferrésb M, Alcira Enriac D. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Research*. 2014[acceso: 19/01/2019];187:43-54. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016817021400029X>
23. Krüger DH, Schönrich G, Klempa B. Human pathogenic hantavirus and prevention of infection. *Hum Vaccin*. 2012[acceso: 19/01/2019];7:685-93 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/1040841X.2013.783555>
24. Krüger DH, Schönrich G, Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Hum Vaccin*. 2014;7(6):685-93. doi: <http://10.4161/hv.7.6.15197>
25. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13937. doi: <http://10.4414/smw.2014.13937>
26. Ranke Felipe V. High-resolution computed tomography findings in hantavirus pulmonary syndrome. *Radiol Bras*. 2017[acceso: 19/01/2019];50(4):7-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842017000400007&lng=en
27. De Lacerda Barbosa D, Zanetti G, Marchiori E. Síndrome pulmonar por Hantavirus: hallazgos en la tomografía axial computarizada. *ArchBronch*. 2017[acceso: 19/01/2019];53(1):35-36. Disponible en: <https://medes.com/publication/117672>
28. Navarrete M, Hott M, Caroca J, Leyton L, Venegas N, Ismail K, *et al*. Correlación entre criterios clínicos y de laboratorio de casos notificados por sospecha de hantaviriosis y el resultado de la técnica de referencia. *Rev. chil. Infectol*. 2016[acceso:

19/01/2019];33(3):275-81. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000300004&lng=es

29. Schountz T, Calisher CH, Richens TR, Rich AA, Doty JB, Hughes MT, *et al.* Rapid field immunoassay for detecting antibody of Sin Nombre virus in deer mice. *Emerg Infect Dis.* 2007[acceso: 19/01/2019];13:1604-07 Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851528/>

30. Buggedo G, Florez J, Ferres M, Roessler E, Bruhn A. Tratamentobem-sucedido da síndrome cardiopulmonar por hantavírus com uso de hemofiltração de alto volumen. *RevBras Ter Intensiva.* 2016[acceso: 19/01/2019];28(2):190-94. Disponible en:

www.rbti.org.br/exportar-pdf/0103-507X-rbti-28-02-0190.pdf

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.