

Síndrome pulmonar por hantavirus, una amenaza latente en México

RESUMEN

En los últimos años se han identificado más de 30 agentes etiológicos que causan enfermedades infecciosas. Algunos de ellos son responsables de enfermedades emergentes, potencialmente letales para los humanos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del Ébola, el de Marburg y los hantavirus (Snell, 2013). Algunos de estos virus están asociados con roedores, que actúan como reservorios. Entre estos agentes se encuentran los miembros de dos géneros de virus ARN de sentido negativo, los arenavirus y los hantavirus, ambos de distribución mundial (Mills y Childs, 1998). Los hantavirus causan el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) que se caracteriza por infiltrados intersticiales, tos, compromiso cardiorrespiratorio, fiebre, calofríos, rinorrea, dolor muscular, cefalalgia, dificultad respiratoria y trombocitopenia. Se ha descrito que los roedores de las familias *Sigmodontinae* y *Neotominae* son los principales reservorios naturales; transmiten la infección por su manipulación o por contacto directo con tejidos, orina, heces o saliva. En México existen roedores seropositivos a hantavirus en Colima (variante ORO), Morelos y Guerrero (variantes Montano, Carrizal y Huitzilac). En América se han reportado casos de infección con hantavirus en humanos, principalmente en Estados Unidos (variante "Sin nombre"). En nuestro país hay evidencia serológica de la infección en pacientes del estado de Yucatán pero no se ha realizado la identificación con técnicas moleculares por lo que es probable que el SPH esté siendo confundido con otros diagnósticos diferenciales como la influenza.

Palabras clave: hantavirus, respuesta inmunitaria, ecología, reservorios.

Hantavirus pulmonary syndrome, a threat in Mexico

ABSTRACT

In the last years, more than 30 agents that cause infectious diseases have been identified. Some of them are responsible for emerging diseases, potentially deadly to humans, such as the human immunodeficiency Virus (HIV), Ebola, Marburg, and hantavirus. Some of these viruses are associated with rodents, which act as reservoirs, particularly for the members of two negative-sense RNA viruses: arenaviruses and hantaviruses, both with a worldwide distribution. Hantaviruses are the causal agent for the Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS), which is characterized by cough, cardiorespiratory damage, fever, chills, nasal discharge, muscle pain, headache, respiratory distress, and thrombocytopenia. Rodents from the *Sigmodontinae* and *Neotominae* families are the main reservoirs and can transmit the infection by contact with

Hayde Nallely Moreno Sandoval¹
Sergio Israel Rangel Guerrero²
María del Rocío Thompson Bonilla³
José Luis Merino García⁴
Manuel Lara Lozano⁵
Celia Piña Leyva⁶
Guillermina Rosas Sandoval⁷
Esmeralda Morán Mendoza⁸
Jorge Rodríguez Gallegos⁹
Gabina Calderón Rosete¹⁰
José Álvaro Aguilar Setién¹¹
Juan Antonio González Barrios¹²

³⁻⁷⁻¹¹⁻¹² Doctor en Ciencias

¹⁻⁵⁻⁶⁻¹⁰ Maestro en Ciencias

⁴ Químico

²⁻⁸⁻⁹ Pasante de la Carrera de Química

¹⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻¹² Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

¹ Laboratorio de Inmunovirología, Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

¹⁰ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina UNAM.

² Facultad de Química, UNAM.

⁸⁻⁹ Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza, UNAM.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dr. Juan Antonio González Barrios
Hospital Regional 1o de Octubre
Avenida IPN No. 1669
Colonia Magdalena de las Salinas
CP 07760, México D.F.
Tel: 01 (55) 51415300 Ext. 16605
jantgonzalez@issste.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Moreno Sandoval HN, Rangel Guerrero SI, Thompson Bonilla R, Merino García JL, Lara Lozano M, Piña Leyva C y col. Síndrome pulmonar por hantavirus, una amenaza latente en México. Rev Esp Med Quir 2014;19:96-103.

infected tissues, urine, feces, and/or saliva. In México, there are reports about rodents seropositive to hantavirus in lands of Colima (ORO virus), Morelos, and Guerrero (Montano, Carrizal and Huitzilac viruses). In the USA, hantavirus infections in humans have been reported ("Without name" variant). In Mexico there is serological evidence of the infection in patients from Yucatan; however, the diagnosis using molecular detection techniques has not been performed, making it possible that the HPS is being mistaken with other diagnosis, such as influenza.

Keywords: Hantavirus, Immune Response, Ecology, Reservoirs.

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.¹ El ARN de los *Hantavirus* es tripartita y codifica para tres proteínas de distintos tamaños (Figura 1). 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 postraducciona 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.^{2,3}

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.⁴ La mortalidad del SPH oscila entre 40 y 50%, dependiendo del hantavirus implicado. Algunos hantavirus causales de SPH son: "Sin nombre", Andes, Monongahela, New York, Black Creek Canal o Bayou, por mencionar algunos.³

Blancos celulares y receptor

Los hantavirus infectan a las células del endotelio vascular, macrófagos, células dendríticas (CD) y linfocitos a través de la interacción de las glicoproteínas virales Gn con el receptor (integrinas b_1 y b_3) que se encuentra en la superficie celular.^{5,6} Las integrinas son receptores heterodiméricos de membrana compuestos por subunidades α y β , las cuales median la adhesión celular, agregación plaquetaria, activación de los canales de Ca^{+2} y el reconocimiento de las proteínas de la matriz extracelular. A diferencia de las integrinas b_3 , las integrinas b_1 son empleadas como receptor por los hantavirus no patogénicos. Se ha sugerido que la diferencia en el uso de los receptores puede tener implicaciones en la progresión de la patogénesis.⁷

Ciclo de replicación

Tras el reconocimiento por parte de los receptores de membrana, en el virus Hantaan (virus del Viejo Mundo), el virión es internalizado por la vía dependiente de clatrina. En contraste, el virus Andes (virus del Nuevo Mundo) lo hace por macropinocitosis, endocitosis mediada por el receptor de clatrina o endocitosis mediada por colesterol o caveolina. Una vez completa-

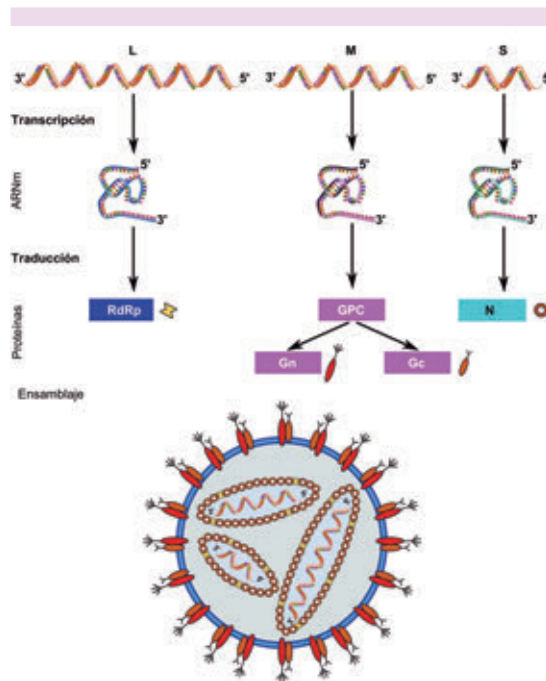


Figura 1. Componentes genómicos y proteínicos del hantavirus. Ensamble general mediante las proteínas Gn y Gc, polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y nucleocápside (N), al igual que los segmentos del ARN con polaridad negativa que lo conforman.

da la internalización el virus es transportado en endosomas tempranos y posteriormente en endosomas tardíos, donde el virus se desacopla de su receptor debido al pH bajo del medio.⁸ 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 a 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.⁹

Respuesta inmunitaria

El interferón tipo 1 (IFN-1) es clave en la respuesta antiviral y puede ser activado a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs por sus siglas en Inglés) específicos para distintos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés). Miembros de la familia TLR y de las helicasas de ARN citoplasmático, como el receptor retinoico 1 (RIG-1) y la proteína del gen 5 asociado con la diferenciación de melanoma (MDA-5), son los PRR mejor caracterizados y asociados con el reconocimiento temprano de la infección.¹⁰

Los hantavirus han desarrollado múltiples mecanismos de evasión de la respuesta del 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. Adicionalmente, las glicoproteínas Gn y Gc pueden regular negativamente la respuesta IFN del hospedero inhibiendo directamente la fosforilación, dimerización y translocación al núcleo del factor 3 y/o 7 de regulación de INF (IRF-3, IRF-7), así como reduciendo la función de las cinasas IKK_α y TBK-1. De igual manera, los hantavirus han mostrado capacidad de inhibir la vía de señalización del interferón mediante la inhibición de la fosforilación y translocación al núcleo de STAT-1 y STAT-2.^{10,11}

Los hantavirus emplean como vehículo a las 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 epítopos de las glicoproteínas Gn y Gc.¹²

A pesar de poseer múltiples mecanismos de evasión a la respuesta inmunitaria, todas 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.¹²

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-B*35 estaba asociado con enfermedad severa. En otro estudio se observó que en pacientes con SPH infectados con el virus Andes, HLA-B*35 se asoció con severidad media de la enfermedad.¹¹

Síndrome pulmonar por hantavirus

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) fue identificado por primera vez en 1993, durante un brote del virus “Sin Nombre” en Estados Unidos.¹³ Los síntomas de la enfermedad están caracterizados por los efectos directos del virus en el endotelio, así como por la inmunopatología causada por la activación de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo.⁸ Los síntomas más comunes del SPH son: infiltrados intersticiales a nivel pulmonar, tos, compromiso cardiorrespiratorio, fiebre, escalofríos, dolor muscular, cefalalgia y dificultad respiratoria, acompañados de trombocitopenia.¹⁴ A menudo es diagnosticado como neumonía atípica, síndrome de dificultad respiratoria de tipo adulto, endocarditis bacteriana o neumonías causadas por micoplasma, histoplasma, leptospira, *Coccidioides immitis*; por *Francisella tularensis*^{2,3,15,16} o influenza.¹⁷ 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.¹⁸ El desarrollo de infiltrados pulmonares es provocado por disrupción en el endotelio vascular y es característico de las neumonías intersticiales; en este tipo de neumonías atípicas sólo se identifica un agente causal en 35% de los pacientes, por lo que la mayoría de los casos se consideran idiopáticos.¹⁹

Inmunopatología del síndrome pulmonar por hantavirus

La progresión del SPH es un proceso multifactorial en el que contribuye la replicación viral y de forma directa la respuesta inmunológica. La infección puede promover cambios en la función del endotelio vascular por la liberación de citocinas proinflamatorias y otros factores. La infección con hantavirus asociados con SPH de cultivos primarios de células endoteliales de pulmón revela incremento en el factor A de crecimiento del endotelio vascular (VEGFA) que genera hiperpermeabilidad y decremento en la VE-caderina.¹¹

La infección promueve la activación de las células antígeno específicas como las CTL, CD4⁺ y la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. Las CTL son un tipo celular predominante en los infiltrados en los riñones en el caso de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y de los pulmones en el caso del SPH. Se han visto, en biopsias de mucosa endobronquial de pacientes con el virus Puumala, concentraciones altas de células T CD8⁺ y CD4⁺. Las células T de memoria se producen durante la fase de convalecencia del FHSR causado por Puumala, muestran persistencia por muchos años después de la infección. Las citocinas son de las mayores causantes de la sintomatología de la infección por hantavirus. Estas moléculas son producidas por varias células (monocitos, macrófagos y linfocitos) en respuesta a señales proinflamatorias. Las citocinas, especialmente TNF, interleucina 1

(IL-1) e IL6 han sido asociadas con fiebre, choque séptico e inducción de las proteínas de la fase aguda, por ejemplo la proteína C-reativa. La citosina IL6 se ha encontrado en altas concentraciones en el plasma de pacientes infectados con Puumala que presentan insuficiencia renal severa y trombocitopenia.⁸ Otras citocinas producidas son IP10 y RANTES, esta última es un importante factor quimiotáctico involucrado en el reclutamiento de los linfocitos que ligan la respuesta inmunitaria y la adaptativa.^{10,11}

Las proteínas del complemento también están involucradas en la inmunopatología de los hantavirus. La forma soluble de la proteína del complemento, SC5b-9, puede unirse a las integrinas $\alpha_3\beta_1$, receptor sugerido para los hantavirus patógenos que puede resultar en un incremento de la permeabilidad endotelial.²⁰ Se ha visto que en cultivo de células endoteliales SC5b-9 incrementa la permeabilidad a través de la liberación del péptido bradiquinina y el factor activador de plaquetas²¹ (Figura 2).

Ecología y distribución

Las rápidas y extensas alteraciones antropogénicas a los ecosistemas están teniendo efectos profundos en la distribución y ecología de los organismos, incluyendo a los parásitos y a los vectores de enfermedades. Las infecciones por hantavirus en los humanos, se piensa, son incidentales y no formamos parte del ciclo natural del virus.²² La distribución geográfica y la epidemiología de los casos de infección por hantavirus en los humanos ha sido considerada consecuencia de la distribución de sus reservorios primarios, los roedores.⁵

En América los roedores de las familias *Sigmodontinae* y *Neotominae* son los reservorios naturales; sin embargo, se han detectado anticuerpos en animales domésticos y silvestres como gatos, perros, puercos, ganado y ciervos.¹³

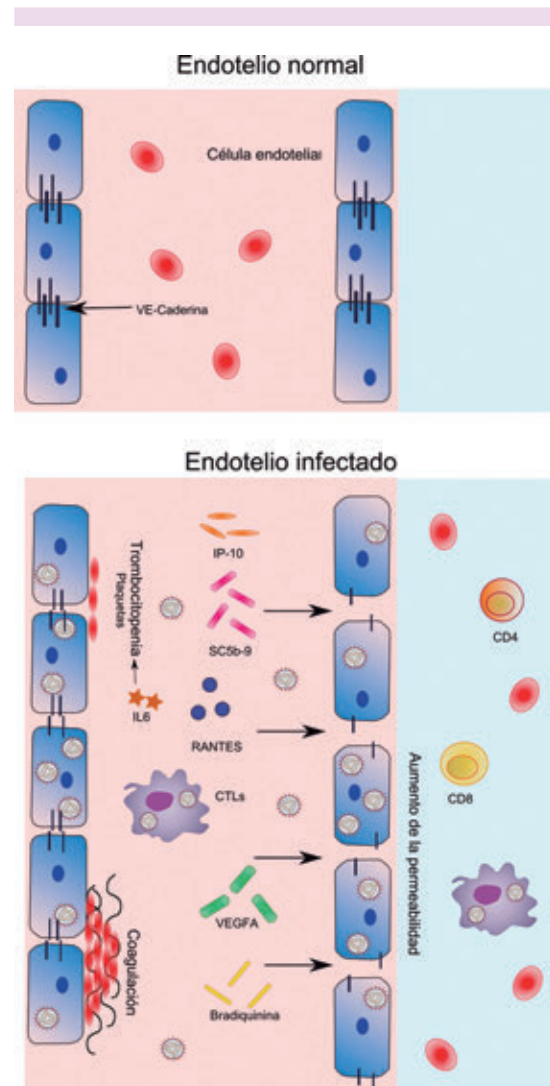


Figura 2. Disrupción del endotelio causada por el hantavirus. El endotelio vascular infectado incrementa su permeabilidad por diversos factores como: VEGFA, proteína del complemento SC5b-9, péptido bradiquinina y citocinas RANTES e IP10, así como baja expresión de las proteínas de unión VE-caderinas. La permeabilidad del endotelio permite el paso de células antígeno específicas como las CTL y CD4⁺. Las CTL, CD8⁺ y CD4⁺ son un tipo celular predominante en los infiltrados pulmonares y en la mucosa endobronquial de pacientes con el virus Puumala. La IL6 en plasma se ha asociado con la trombocitopenia y puede ser usada como marcador de severidad de la infección.

Algunas especies de roedores que se han descrito como reservorios de los virus causantes de los SPH son: *Peromyscus boylii*, *P. leucopus*, *Reithrodontomys megalotis*, *Neotoma mexicana*, *Microtus mexicanus*, *Sigmodon hispidus*, *Oryzomys palustris* y *Calomys laucha*.^{4,23} La transmisión puede llevarse a cabo a través de la manipulación o contacto directo con tejidos y secreciones como orina, heces y saliva de animales infectados.²⁴ Las personas que trabajan en construcciones, bodegas, graneros, etc., donde los roedores dejan sus excreciones y secreciones se encuentran en riesgo mayor de contraer la enfermedad.

Los viriones están formados por más de 50% de proteínas, 20-30% de lípidos, 7% de carbohidratos y 2% de ARN; estas proporciones los hacen estables y pueden sobrevivir por más de 10 días a +4°C y a -20°C, esta característica es necesaria para la transmisión, a diferencia de los otros miembros de la familia *Bunyaviridae* no involucra a un artrópodo como vector.⁸

Desde 1545 se han reportado patrones de sequía-lluvia en América Latina que inducen el aumento de hasta 10 veces la población local de roedores. Durante la epidemia de fiebre hemorrágica denominada "Huey Cocoliztli", en 1576, según reportes de Fray Juan de Torquemada, murieron dos millones de indígenas mexicanos. Existe controversia de que esta fiebre hemorrágica fue causada por arenavirus o hantavirus ya que son transmitidos por roedores. Por otro lado, se presentó un brote de hantavirus "Sin Nombre", en 1993, donde el fenómeno de "el Niño" provocó grandes precipitaciones; dichos patrones de lluvias son indicativos de un aumento en el número de infecciones.^{4,25,26}

Panorama actual en México

El SPH ha sido reportado en Estados Unidos, Argentina, Chile, Bolivia, Paraguay, Uruguay,

Panamá y Brasil.³ En México existen reportes de anticuerpos contra los hantavirus en roedores procedentes de Zacatecas, Oaxaca,²⁷ Colima,²⁸ Estado de México,²⁹ Distrito Federal, Jalisco,³⁰ Tamaulipas,³¹ Chiapas, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Nuevo León, San Luis Potosí y Veracruz.³² En Colima se identificó y caracterizó una nueva variante de hantavirus en *Oryzomys couesi*, *Sigmodon mascotensis* y *Baiomys musculus*, fue llamada ORO.²⁸ Finalmente, en los estados de Morelos y Guerrero se encontró seropositividad en 12.8% de los roedores muestreados y mediante ensayos filogenéticos se encontraron 3 nuevas variantes: Montano (MTN), Carrizal (CAR) y Huitzilac (HUI). En este estudio se analizó la secuencia de aminoácidos del segmento M y se encontró que el virus MTN tiene 88.9% de parecido con el virus Limestone Canyon (LSC); los virus CAR y HUI fueron más parecidos al virus El Moro Canyon (ELMC) en 90-91%. Estos análisis filogenéticos sugieren que MTN, CAR y HUI tienen un origen monofilético junto con los virus LSC, ELMC y Rio Segundo, cuyo reservorio son los roedores *Peromyscus boylii*, *Reithrodontomys megalotis*, y *Reithrodontomys mexicanus*, respectivamente, mientras que el virus ORO pertenece al grupo del virus "Sin nombre".³³

A la fecha en nuestro país no se ha documentado ningún caso de infección con hantavirus en humanos; no obstante, en el 2005 se hicieron predicciones de las regiones de riesgo usando métodos matemáticos, considerando la distribución geográfica de las especies de roedores reservorios del virus "Sin Nombre" y otros posibles hantavirus. Las especies consideradas fueron *P. maniculatus*, *P. leucopus*, *P. boylii*, *Sigmodon hispidus*, *R. megalotis*, *Microtus mexicanus* y *Neotoma mexicana*. La distribución potencial de estas siete especies tiene una cobertura de riesgo de prácticamente todo el país.²³ En cuanto a la evidencia serológica de infección en humanos el Instituto de Diagnóstico y Referencia

Epidemiológicos (InDRE) reportó anticuerpos en habitantes de los estados de Chihuahua, Hidalgo, Colima, Guanajuato y Distrito Federal.³⁴ En 2003 se reportó que 0.6% de las personas que fueron muestreadas en población abierta del estado de Yucatán fueron seropositivas.³⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de SPH en un individuo con pocos días de infección se dificulta debido a que los síntomas tempranos como fiebre, dolor muscular y fatiga son fácilmente confundidos con influenza. Si el individuo manifiesta fiebre, fatiga, deficiencia respiratoria y tiene antecedentes de exposición o contacto con roedores en área rural, podría ser altamente sospechoso de SPH.¹⁷

Tratamiento y prevención

Actualmente no existen vacunas eficaces, inmunoterapias o antivirales aprobados para el tratamiento del SPH. Se ha observado que la ribavirina tiene actividad antiviral, *in vitro*, contra los hantavirus que causan SPH y FHSR; desafortunadamente, en ensayos abiertos doble ciego los pacientes no experimentaron ninguna mejora con la administración de ribavirina y fueron limitantes los avanzados estados de edema pulmonar ya antes del tratamiento. Se ha visto que, en modelos animales, este fármaco confiere protección total contra la infección al administrarse 3 días después de la infección¹¹ por lo que una detección inmediata se volvería de vital importancia para el éxito en la terapia.

Dada la falta de un tratamiento la prevención de la infección por hantavirus se vuelve el objetivo más importante. El uso de guantes desechables y mascarillas durante las actividades dentro de cuartos (por ejemplo establos y cobertizos) con potencial infestación de ratones, así como la evasión de partículas de polvo con excreciones, se vuelve vital para disminuir el riesgo. Así

mismo, precauciones en el almacenamiento de alimentos para el consumo humano y una correcta eliminación de roedores, tanto atrapados como muertos, deben ser consideradas. Los roedores de laboratorio también pueden transmitir la infección por hantavirus, por lo que deben ser examinados para evitar infecciones persistentes.¹²

CONCLUSIONES

Las actuales condiciones climatológicas en México asemejan en gran medida a las condiciones que favorecen el aumento en la población de roedores y, por ende, un mayor riesgo de infección por hantavirus. Un mejor entendimiento del virus, nuevos y más eficaces métodos de detección, así como una terapia eficaz son necesarios para evitar una posible epidemia nacional.

REFERENCIAS

1. Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF y Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1195-1203.
2. Lednicky JA. Hantaviruses. a short review. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:30-35.
3. Mir MA. Hantaviruses. *Clin Lab Med* 2010;30:67-91.
4. Schmaljohn C y Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997;3:95-104.
5. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res* 2008;78:162-169.
6. Hall PR, Leitão A, Ye C, et al. Small molecule inhibitors of hantavirus infection. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20:7085-7091.
7. Mackow ER y Gavrilovskaya IN. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:91-115.
8. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:539-50.
9. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3669-3679.
10. Handke W, Oelschlegel R, Franke R, Krüger DH, Rang A. Hantaan virus triggers TLR3-dependent innate immune responses. *J Immunol* 2009;182:2849-2858.
11. MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF. Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* 2011;162:138-147.

12. Krüger DH, Schönrich G, Klempa B. Human pathogenic hantavirus and prevention of infection. *Hum Vaccin* 2012;7:685-693.
13. Zeier M, Handermann M, Bahr U, et al. New ecological aspects of Hantavirus infection: A change of a paradigm and a challenge of prevention- A review. *Virus Genes* 2005;30:157-180.
14. Young JC, Hansen GR, Graves TK, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:714-717.
15. Stelzel W. Hantavirus pulmonary syndrome: epidemiology, prevention, and case presentation of a new viral strain. *Nurse Pract* 1996;21:89-90, 93, 96 passim.
16. Navarrete CM, Saldías NF, Mancilla R, Zaror R, Ferres M. Evidencia clínico epidemiológica de la existencia de síndrome pulmonar por hantavirus en Valdivia-Chile desde 1993. *Rev Chil Infectol* 2000;17:233-240.
17. CDC. Hantavirus. Agosto 2013. Disponible en: www.cdc.gov/hantavirus/hps/diagnosis.html.
18. Castillo HC, Cea BX, Navarrete CM y Ossa AG. Neumonías atípicas graves y diagnóstico diferencial con el síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Experiencia clínica en tres casos confirmados. *Rev Chil Enferm Respir* 2003;19:101-108.
19. Vaquero M. Neumonías intersticiales idiopáticas: criterios actuales para su clasificación. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005.
20. Tsukada H, Ying X, Fu C, Ishikawa S, et al. Ligation of endothelial alpha v beta 3 integrin increases capillary hydraulic conductivity of rat lung. *Circ Res* 1995;77:651-659.
21. Bossi F, Fischetti F, Pellis V, et al. Platelet-activating factor and kinin-dependent vascular leakage as a novel functional activity of the soluble terminal complement complex. *J Immunol* 2004;173:6921-6927.
22. Dearing MD, Disney L. Ecology of hantavirus in a changing world. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1195:99-112.
23. Sánchez-Cordero V, Peterson A, Martínez-Meyer E. y Flores R. Distribución de roedores reservorios del virus causante del síndrome pulmonar por Hantavirus y regiones de posible riesgo en México. *Acta Zoológica Mexicana (n.s.)* 2005;21:79-91.
24. Jay M, Ascher MS, Chomel BB, et al. Seroepidemiologic studies of hantavirus infection among wild rodents in California. *Emerg Infect Dis* 1997;3:183-190.
25. Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Niño-southern oscillation. *J Infect Dis* 2010;181:1569-1573.
26. Marr JS, Kiracofe JB. Was the huey cocoliztli a haemorrhagic fever? *Med Hist* 2000;44:341-362.
27. Hjelle B, Anderson B, Torrez-Martinez N, Song W, Gannon WL, Yates TL. Prevalence and geographic genetic variation of hantaviruses of New World harvest mice (Reithrodontomys): identification of a divergent genotype from a Costa Rican Reithrodontomys mexicanus. *Virology* 1995;207:452.
28. [28]. Chu YK, Owen RD, Sánchez-Hernández C, Romero-Almaraz M. de L. y Jonsson CB. Genetic characterization and phylogeny of a Hantavirus from Western Mexico. *Virus Res* 2008;131:180-188.
29. Mantooth SJ, Milazzo ML, Bradley RD, et al. Geographical distribution of rodent-associated hantaviruses in Texas. *J Vector Ecol* 2001;26:7-14.
30. Suzán G, Ceballos G, Mills J. Ksiazek T y Yates T. Serologic evidence of hantavirus infection in Sigmodontine rodents in Central Mexico. *J Wildl Dis* 2001;37:391-393.
31. Castro-Arellano I, Suzán G, León RF, Jiménez RM, Lacher TE Jr. Survey for antibody to Hantaviruses in Tamaulipas, Mexico. *J Wildl Dis* 2009;45:207-212.
32. Milazzo M, Cajimat M, Romo H, Estrada-Franco J, et al. Geographic Distribution of Hantaviruses Associated with Neotomine and Sigmodontine Rodents, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2012;18: 571-576.
33. Kariwa H, Yoshida H, Sánchez-Hernández C, Romero-Almaraz MD, Almazán-Catalán JA, Ramos C, et al. Genetic diversity of hantaviruses in Mexico: Identification of three novel hantaviruses from Neotominae rodents. *Virus Res* 2012;163:486-494.
34. Flores-León R. Los Hantavirus: un nuevo desafío para la epidemiología. Laboratorio de Hantavirus y Virus Hemorrágicos/InDRE/ SSA.
35. Vado-Solís, Pérez-Osorio, Lara-Lara y col. Evidencia serológica de infección por Hantavirus en población humana del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed* 2003;14:221-225.