

PATOGENIA, FISIOPATOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

ALFREDO C. SEIJO

Hospital Francisco J. Muñiz, Buenos Aires

El síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH) es una infección severa causada por serotipos virales reconocidos en América, cuyas características clínicas responden a los criterios del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Los reservorios involucrados pertenecen a roedores americanos de la subfamilia de los sigmodontinos.

Mecanismos y formas de transmisión

Las partículas virales eliminadas en los materiales biológicos de los roedores pueden inactivarse por distintos mecanismos físico-químicos. Por otro lado la carga viral efectiva se diluye cuando está expuesta a corrientes aéreas. El mecanismo de infección implica la formación de aerosoles y posterior inhalación. Otra vía de infección probable es la contaminación directa a través de heridas o excoriaciones de la piel, o de mucosas y conjuntivas. Todos o algunos de estos mecanismos podrían estar involucrados en la transmisión interhumana. Secreciones respiratorias y eventualmente otros fluidos humanos deben ser considerados potencialmente peligrosos en los casos de atención al enfermo con SPH u otras formas clínicas, y adoptarse en consecuencia las medidas universales de bioseguridad^{1, 2}. El rol de las secreciones del tracto respiratorio superior (anillo linfático faríngeo), uno de los lugares posibles de replicación viral, no ha sido evaluado en la transmisión, siendo este evento previo a la fase de distrés respiratorio y por ende a la internación.

Hasta el momento la forma de infección que ha sido reconocida en la casi totalidad de los casos provino de inhalación de aerosoles formados por excretas o secreciones de roedores³.

Es muy improbable que la ingesta de alimentos contaminados pueda ser un mecanismo eficaz de transmi-

sión dado que el pH gástrico constituye una limitante efectiva.

Por analogía con los serotipos "clásicos" el agua parecería no favorecer la supervivencia de los virus. Podría especularse con una vía de infección digestiva alta, especialmente cuando existen condiciones locales como procesos inflamatorios buco-faringo-esofágicos, pero hasta el momento no ha sido demostrado.

No existe todavía un conocimiento acabado sobre la eliminación del virus por fluidos genitales, especialmente semen.

Patogenia e inmunidad

Es muy probable que a semejanza con otros patógenos que ingresan en forma de aerosoles la replicación viral se cumpla en los linfáticos del tracto respiratorio superior y a partir de esta localización se disemine por vía linfo-hemática. La viremia coincide con el inicio de la sintomatología clínica y su duración es de pocos días.

El patrón de distribución en los tejidos muestra una diferencia notable entre los serotipos asociados a síndrome respiratorio con aquellos productores de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR)^{4, 5}.

En el SPH se encuentran abundantes partículas virales en las células endoteliales de los pulmones, luego en bazo y en cantidades decrecientes en riñón, ganglios linfáticos, hígado y otros tejidos (adrenal, pancreático etc.)^{6, 7}. Los pulmones son sin duda los órganos blanco de la diseminación viral, donde pese a esta concentración no se detectan lesiones importantes de tipo cito o histopatológicas. Sin embargo es allí donde se produce un formidable escape capilar de líquido plasmático que lleva a la insuficiencia respiratoria y al choque hipovolémico.

La extravasación capilar es un fenómeno localizado en el aparato respiratorio, característica que distingue al SPH de otras enfermedades como el dengue con choque, donde la pérdida capilar es sistémica.

 Dirección Postal: Dr. Alfredo Seijo, Servicio de Zoonosis, Hospital Francisco J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina

Estos hechos han llevado a postular mecanismos patogénicos inmunológicos limitados al pulmón similares a los que acontecen en el SDRA en otras situaciones clínicas.

Es conocido que los pacientes con SDRA tienen niveles elevados de citoquinas tanto en el parénquima pulmonar como en el líquido que se obtiene del lavado broncoalveolar.

Las interleuquinas 1 y 2 (IL-1, IL-2) y el factor alfa de necrosis tumoral (FNT) inducen el síndrome de escape vascular a través de varios mecanismos: efecto directo sobre los endotelios al fijarse sobre receptores específicos, liberación de radicales oxigenados tóxicos, activación de una cascada de citoquinas con segundos mediadores como el factor activador de plaquetas (FAP) con múltiples efectos a su vez sobre los endotelios, inhibición de la síntesis del surfactante pulmonar y otros aún no bien establecidos^{8, 9}.

La presencia de linfocitos de tipo T (CD4 y CD8) y de monocitos con características de inmunoblastos en ausencia de daño histológico o signos inflamatorios indicaría la patogenia inmune señalada. Existen sin embargo diferencias con lo observado en el SDRA que aparece en el curso de una sepsis, donde además del escape vascular se constatan importantes signos inflamatorios: aflujo de leucocitos neutrófilos, formación de membrana hialina, alveolitis con necrosis celular, activación de pneumocitos.

Es importante recalcar el carácter localizado de la pérdida capilar, la ausencia de lesiones endoteliales en otros parénquimas y especialmente la ausencia de manifestaciones hemorrágicas y signos de coagulopatía por consumo que suelen ser caminos comunes en otras enfermedades hemorrágicas o en la sepsis.

Un esquema simplificado de la patogenia del SPH incluiría: localización casi electiva del virus en los endotelios pulmonares → aflujo de inmunoblastos y de células T → liberación in situ de citoquinas → pérdida capilar de plasma al intersticio y al espacio alveolar.

La afinidad de los serotipos involucrados en el SPH por los endotelios pulmonares es un evento cuya naturaleza se desconoce. El pulmón podría actuar pasivamente en la retención del virus pero a la luz de los conocimientos actuales es bastante improbable este tipo de mecanismo. Tampoco hay signos de actividad fagocitaria o que indiquen un proceso activo de retención. Puede especularse con la existencia de receptores celulares o de moléculas presentes en pulmón que intervengan mediando la adhesión del virus a los endotelios.

Por otra parte se hallan concentraciones de partículas virales en distinto grado en otros tejidos. Esto se correlaciona con los hallazgos clínicos y de laboratorio. Sin embargo no hay evidencias de escape capilar fuera del pulmón, lo que puede ser atribuido a un fenómeno

cuantitativo. La patogenia de las lesiones renales indicaría un doble mecanismo: agresión directa del virus como sucede con los serotipos que producen FHSR y los efectos propios de la disminución del flujo plasmático renal causada por el estado hipovolémico.

Si bien la lesión hepatocelular no tiene la dimensión que puede alcanzar en los cuadros severos de FHSR, los mecanismos de daño pueden homologarse a los renales.

El hecho más importante en la patogenia del SPH que permite comprender la evolución clínica es el carácter autolimitado de la enfermedad. La severidad de las manifestaciones respiratorias depende del grado de escape capilar de líquidos y esto probablemente de la carga viral pulmonar y de la actividad inmunológica (secreción de FNT, IL-1, IL-2 etc.), pero con una marcada limitación temporal. La progresión de eventos patogénicos y fisiopatológicos es rápida, pasando el paciente en horas al SDRA. Una vez que cesan los mecanismos del síndrome de escape, si el paciente superó la fase de edema pulmonar, el restablecimiento también es rápido. La absorción de los líquidos respiratorios por la propia circulación pulmonar, al ceder el escape capilar, se opera en corto tiempo.

Es poco probable que la inmunidad humoral sea responsable directa de los mecanismos señalados. No se ha detectado actividad de complejos inmunes. Los anticuerpos de clase M, G y E aparecen en los primeros días de enfermedad. La dinámica de la respuesta inmune humoral es la habitual de las infecciones autolimitadas que no tienen evolución crónica. Si bien la inmunoglobulina que persiste es la G, por homología con los serotipos de FHSR, puede esperarse en algunos casos detección de IgM más allá de los cuatro o cinco meses considerados promedio, incluso por varios años¹⁰.

La respuesta inmune mediada por anticuerpos aparece en la totalidad de los enfermos, de allí el valor de la serología en el diagnóstico temprano de la enfermedad. Existe una inmunidad cruzada entre los distintos serotipos de Hantavirus como se pone de manifiesto en el laboratorio, reactividad que es proporcional al grado de afinidad genómica. El papel protector para otros serotipos luego de una exposición viral tanto natural como inducida por inmunizaciones no está totalmente aclarado.

El estudio de poblaciones de riesgo donde se detectaron casos de SPH, no indica seroprevalencias altas. Las infecciones sin enfermedad asociada o las formas febriles indiferenciadas son infrecuentes. Debe aceptarse que la exposición a los serotipos relacionados con el SPH produce en la casi totalidad de los casos formas clínicas graves, hasta que no se dispongan de otras evidencias.

Existen, como se ha señalado, diferencias entre las infecciones causadas por los serotipos asociados al SPH

con los de la FHSR. Sin embargo es posible toda una gradación en la presentación clínica donde se superponen elementos de ambos grupos, con mecanismos patogénicos comunes.

El conocimiento de la patogenia, especialmente la actividad de las citoquinas y sustancias relacionadas, abre un nuevo campo en el tratamiento del SPH como es la utilización de inmunomoduladores.

Hallazgos anatomopatológicos y fisiopatológicos

La ausencia de daño tanto histopatológico como de efecto citopatogénico en el parénquima pulmonar son los datos más relevantes frente a pulmones edematosos con abundante líquido tanto en el intersticio, alvéolos y espacio pleural. El peso de los pulmones está en promedio duplicado. El volumen de líquido extravasado incluyendo el derrame pleural puede ser de varios litros, lo que explica la hipovolemia. Dado que la pérdida capilar no involucra elementos figurados de la sangre, se produce un aumento del hematocrito por hemoconcentración^{6, 11}. El líquido es similar al plasma con alto contenido proteico e hipoproteinemia consecuente. La comparación de la cantidad de proteínas del aspirado traqueal en el paciente intubado con las proteínas plasmáticas puede ser un método rápido y sencillo para diferenciar el edema de causa hemodinámica del producido en el SPH. Un cociente mayor a 0,7 indica pérdida capilar y menor a 0,5 edema hemodinámico.

La histología pulmonar revela edema intersticial con edema alveolar más o menos abundante. En las formas evolutivas menos severas el edema alveolar puede ser escaso lo que se correspondería radiologicamente con imágenes intersticiales sin ocupación del espacio alveolar, y clínicamente con la disociación clínico-radiológica. Aún en aquellos casos con sólo edema intersticial el intercambio de gases está severamente afectado (hipoxia). El escaso infiltrado celular del intersticio está conformado por células mononucleadas (inmunoblastos) y algunos leucocitos polinucleados, que junto a la escasa formación de membrana hialina diferencian este cuadro anatomopatológico de otras causas del SDRA. Las células endoteliales no muestran efecto citopatogénico, pero por técnicas histoquímicas se marcan partículas virales en el interior. Tampoco se observa en microscopía óptica disrupción endotelial ni del epitelio alveolar, en cambio en microscopía electrónica las uniones inter-celulares del endotelio están alteradas. Existe una relación de las partículas virales con el aparato de Golgi⁶.

Confirmando el mecanismo localizado de pérdida capilar no se halla líquido extravasado en pericardio, peritoneo ni retroperitoneo.

Es probable que exista un mecanismo también local de consumo de plaquetas que explica la plaquetopenia que se encuentra en la mayoría de los pacientes. No hay signos en otros órganos de vascularitis, o coagulopatía por consumo.

La infiltración periarteriolar de la pulpa blanca y de la pulpa roja esplénica por inmunoblastos es muy característica, coincidiendo con la marcación de partículas virales. El bazo sin embargo no es palpable. Iguales consideraciones merecen los hallazgos en los ganglios del sistema linfático y en las muestras de tejido hepático. En este último caso se comprobaron lesiones de necrosis mediobulillar en algunos pacientes sin consecuencias fisiopatológicas apreciables.

Los infiltrados de la región medular del riñón explicarían en parte la insuficiencia renal transitoria y de carácter leve que presentan algunos pacientes, pero como se comentó es más importante la disminución del flujo plasmático renal por la hipovolemia. Los serotipos relacionados a FHSR en cambio producen severos daños por hemorragia intersticial y daño tubular⁴.

No se detectan lesiones cardíacas que justifiquen el grave deterioro hemodinámico, aún en aquellas autopsias donde se observaron infiltrados en miocardio.

En autopsias realizadas en nuestro país se encontraron trombosis de pequeños vasos.

Si bien son varios los órganos donde puede hallarse algún tipo de lesión histopatológica, éstas no explican por se la gravedad del cuadro clínico, siendo en muchos casos secundarias a la hipoxia y trastornos metabólicos asociados (acidosis láctica).

El cuadro hemodinámico corresponde al choque hipovolémico, con resistencias vasculares periféricas normales o incluso aumentadas –diferencia con los cambios hemodinámicos de la sepsis–, debido a la localización ya comentada de los eventos patogénicos¹²⁻¹⁴.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación es variable, desde pocos días hasta dos meses, con un promedio de dos semanas. En pacientes con antecedentes de riesgo casi permanente por el tipo de actividad que desarrollan puede ser difícil establecer con precisión la exposición y en otros resulta ambigua. Los casos demostrados de transmisión interhumana tuvieron una incubación de alrededor de un mes.

La enfermedad muestra un desarrollo con dos fases bien distintas. La primera denominada prodrómica o de tipo "gripal" dura de tres a ocho días. Continuando esta fase el paciente entra en una rápida insuficiencia respiratoria, con falla hemodinámica, registrándose una letalidad promedio del 50%^{11, 14}.

Las manifestaciones constantes de la fase prodrómica incluyen hipertermia y mialgias generalizadas. El comienzo en general es agudo con temperatura axilar superior a 38,5. C y escalofríos. En algunos casos en las primeras horas sólo hay febrícula. La mayoría de los pacientes refiere astenia. Las cefaleas cuando están presentes no son intensas ni tampoco se refiere fotofobia, característica que se mantiene a lo largo de todo el cuadro indicando que no existe repercusión meníngea. Pocos pacientes tienen hiperemia conjuntival y no se observan lesiones enantemáticas dado que no hay vascularitis. Estos datos pueden ser útiles para evaluar el diagnóstico diferencial con leptospirosis y otras fiebres hemorrágicas incluyendo las producidas por Arenavirus (fiebre hemorrágica Argentina y otras), otros Hantavirus, Flavivirus (fiebre amarilla, dengue). Las manifestaciones digestivas son comunes: dolor abdominal, náuseas y vómitos, mientras que hay ausencia de signos de afectación de la vía aérea superior. Este dato negativo es muy importante para diferenciar el SPH de cuadros respiratorios graves causados por virus de la influenza y parainfluenza, adenovirus y virus sincitial respiratorio.

No hay referencia a coluria, tampoco a exantemas, fuera de un rash fugaz propio de la hipertermia.

Los pacientes en esta fase no tienen tos ni disnea, en general se les diagnostica «cuadro viral» o «estado gripal» o si las manifestaciones digestivas son intensas: «cólico biliar». En algunos casos no hay consulta médica y el paciente se automedica con antitérmicos.

Transcurridos de tres a ocho días, en una progresión muy rápida de los eventos clínicos —que puede medirse en horas— se produce la insuficiencia respiratoria. La disnea progresiva con taquipnea, tos al comienzo irritativa y luego productiva por el líquido extravasado, con persistencia de la temperatura y signos de hipoxia —cianosis— pueden estar presentes antes que se observen anomalías radiológicas o la auscultación pulmonar indique la afección respiratoria^{11, 13, 14}. Esto tiene su correlato con los cambios que se van sucediendo a nivel del tejido pulmonar. Cuando el edema ocupa el intersticio, la difusión de gases está comprometida pero no hay condiciones físicas para su auscultación. Un examen detenido de las radiografías de tórax puede mostrar el compromiso intersticial, habitualmente como líneas de Kerley tipo B (líneas finas y rectas paralelas al diafragma)^{13, 15}, pero en las circunstancias que se obtienen las radiografías en estos casos, pasan generalmente inadvertidas.

Al progresar el edema al espacio alveolar el patrón radiológico adopta una configuración mixta alveolo-intersticial, con infiltrados bilaterales que tienden a ser basales y parahiliares¹⁵. La disociación clínico-radiológica es habitual, pero si el edema alveolar es extenso se auscultan rales crepitantes que recuerdan la auscultación del edema de pulmón por falla hemodinámica. La

auscultación de estos rales se asocia con peor pronóstico.

El derrame pleural es constante, y de acuerdo a su magnitud podrá ser detectado por el examen clínico, radiológico, tomográfico o bien ser un hallazgo de la autopsia.

El SPH cumple con los criterios clínicos del SDRA: es una lesión propia de los pulmones que se establece en forma aguda, los infiltrados son difusos y bilaterales y el grado de alteración del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar está severamente afectado. Por la evolución corresponde a los denominados SDRA de «recuperación rápida»⁸.

La hipotensión y taquicardia son también signos característicos de esta etapa, consecuencia de la hipovolemia. Las complicaciones sobrevienen en horas con disfunción miocárdica e hipotensión refractaria al tratamiento, aún en aquellos casos donde se logró mejorar la hipoxia con asistencia respiratoria. La aparición de arritmias indica un mal pronóstico^{13, 16, 17}.

El uso del catéter Swan-Ganz permite medir la resistencia vascular sistémica, la presión de enclavamiento pulmonar y el índice cardíaco que además de monitorear el estado hemodinámico contribuye al diagnóstico diferencial del SDRA que aparece en el curso de una sepsis o del edema pulmonar por falla del ventrículo izquierdo^{14, 15}.

El líquido extravasado que se obtiene por aspiración no es purulento ni hemorrágico, y en el centrifugado no se observan células inflamatorias.

Los hallazgos de laboratorio característicos incluyen: leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda, plaquetopenia y hematocrito elevado por la hemoconcentración. En una serie de 22 enfermos con SPH oriundos de Orán en Salta, los porcentuales fueron neutrofilia: 81%, plaquetopenia 80% y hematocrito elevado 73%¹⁸. Característicamente aparecen en sangre periférica linfocitos atípicos^{12, 14}.

La velocidad de sedimentación globular está elevada en valores moderados (40 a 60 mm), prolongado el tiempo parcial de tromboplastina, elevados en dos a tres veces los valores de lactato dehidrogenasa y de aspartato aminotransferasa como expresión de la disfunción hepatocelular. La urea y creatinina están discretamente elevadas, aunque algunos pacientes pueden desarrollar un grado mayor de insuficiencia renal.

La acidosis metabólica con lactoacidemia aparece en los casos refractarios a la terapia de sostén^{11, 12, 17}.

Si se maneja adecuadamente la hipoxia y la administración de líquidos, al cesar el escape capilar el paciente se recupera en pocos días. En el otro extremo, un 50% de los mismos fallece por el choque hipovolémico refractario a las medidas terapéuticas. De no mediar las complicaciones propias de los enfermos internados en

unidades de cuidados intensivos, en especial infecciones intranosocomiales, se opera una restitución rápida de las funciones respiratoria y cardiovascular^{13, 14}.

La resolución radiológica sigue igual evolución.

Diagnósticos diferenciales

El SPH debe ser considerado una neumonía grave de la comunidad con características del SDRA y hallazgos de laboratorio consistentes en plaquetopenia, leucocitosis neutrofílica con linfocitos atípicos y hematocrito elevado. En el diagnóstico diferencial deberán considerarse las etiologías de las neumonías graves extrahospitales.

Leptospirosis: la neumonía grave aparece en el contexto de las formas clínicas evolutivas con manifestaciones hemorrágicas severas e insuficiencia renal generalmente por necrosis tubular. La hemorragia alveolar y del epitelio bronquial diferencian la leptospirosis del SPH. La forma de inicio y la agresión concomitante a otros parénquimas presentan elementos distintivos, pero existen datos de laboratorio y antecedentes epidemiológicos similares. La excepción se presenta en las neumonías graves sin hemorragia, donde se confunden los diagnósticos. En 1995 hubo un brote epidémico de leptospirosis con hemorragia respiratoria en Nicaragua, que se calcula afectó a cerca de 2000 personas¹⁹.

Ya se hicieron consideraciones sobre neumonías graves de origen viral incluidas las fiebres hemorrágicas.

Existen indicios de circulación de *R. rickettsii* en varios países de la región, incluida la Argentina por lo que debe considerarse el diagnóstico de infección por rickettsias.

La peste ha vuelto a emerger en varios países en forma de brotes epidémicos que incluyen formas de presentación de neumonía grave (Perú, 1995).

La neumonía bilateral por *S. pneumoniae* es un diagnóstico a tener siempre en cuenta dada la incidencia de este microorganismo, considerado una de las primeras causas de neumonía de la comunidad.

Se deben valorar los antecedentes de exposición a psitacidos o palomas dado que la infección por *C. psittaci* es frecuente en nuestro medio.

L. pneumophila es un patógeno causante de neumonía grave intra y extrahospitalaria, cuya valoración en Argentina recién ha comenzado. Existen datos indirectos de su circulación.

Se han comunicado casos de neumonías graves por *C. burnetii* (fiebre Q) y *M. pneumoniae*, si bien son patógenos que habitualmente no producen cuadros de gravedad.

Otros diagnósticos incluyen neumonías por micosis sistémicas diseminadas; tularemia, cuya distribución en América del Sur se desconoce, y causas no infecciosas

que evolucionan con SDRA y sintomatología «infecciosa» como algunas enfermedades autoinmunes.

Tratamiento

En la fase prodrómica si hay sospecha de SPH se indica reposo estricto y administración de paracetamol. Se está evaluando la utilización precoz de ribavirina en pacientes febriles que hayan estado en contacto con casos confirmados de SPH. La ribavirina es un nucleótido sintético no disponible comercialmente en la Argentina. Ha sido utilizada en el tratamiento de enfermedades causadas por virus sincitial respiratorio, de la parainfluenza, sarampión, Arnavirus incluyendo los virus de la fiebre Lassa y de la Fiebre Hemorrágica Argentina y Boliviana, en hantavirus productores de FHSR y se está evaluando en hepatitis por virus B y C. Como efecto adverso más importante se menciona hemólisis de carácter reversible^{17, 20}.

En la fase cardiopulmonar o de distrés, la terapéutica se basa en corregir la hipoxemia con administración de oxígeno en general con asistencia respiratoria mecánica, reducir los ingresos de líquidos a valores mínimos para no incrementar el edema pulmonar y mejorar el estado hemodinámico con inotrópicos (dopamina o dobutamina). Recién al cesar la pérdida capilar se inicia la reposición con expansores plasmáticos. La conducta de restricción acuosa en la fase de edema pulmonar se ha mostrado muy útil en las distintas series de enfermos.

No hay estudios controlados que demuestren la eficacia de administrar ribavirina en este período, considerando que se han liberado los mecanismos patogénicos, aunque se postula que podría actuar también como modulador de la respuesta. Una interesante posibilidad terapéutica la constituye el uso de inmunomoduladores, que están siendo investigados actualmente en distintas patologías donde se involucran mediadores químicos del tipo de las citoquinas^{8, 9}.

Bibliografía

1. Enría D, Padula P, Segura E, Pini N, Edelstein A, Riva Posse C, Weissenbacher M. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 709-11.
2. Vitek CR, Breiman RF, Kziasek TG, Rollin PE, et al. Evidence against person to person transmission of Hantavirus to health care workers. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 824-6.
3. Zeitz PS, Butler JC, Cheek JE, et al. A case-control study of hantavirus pulmonary syndrome during an outbreak in the Southwestern United States. *J Infect Dis* 1995; 171: 864-70.
4. Bruno P, Hassell LH, Brown J, Tanner W, Lau A. The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal

- syndrome: a retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med* 1993; 113: 385-91.
5. Lee WH, Dalrymple JM, (eds). Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome. WHO Collab. Center for Virus Reference and Research. Inst. for Viral Dis. Korea University 1990.
 6. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum. Pathol* 1995; 26: 110-20.
 7. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 552-79.
 8. Hansen-Flaschen J, Flishman AP. Síndrome de distrés respiratorio del adulto: aspectos clínicos y patogenia. *En: Flishman AP (ed). Tratado de Neumonología. 2da Ed. Barcelona: Ed. Doyma 1991, V3: 2043-53.*
 9. Remick DG. Cytokines and septic shock In Griffin GE. (ed): Cytokines in Infection. Baillière's Clinical Infections Diseases, London: Baillière's Tindall, 1994 ;V1 N:1: 37-50.
 10. Jenison S, Yamada T, Morris C, et al. Characterization of human antibody responses to Four Corners hantavirus infections among patients with hantavirus pulmonary syndrome. *J Virol* 1994, 68: 3000-6.
 11. Butler JC Peters CJ Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 387-94.
 12. Khan AS, Khabbaz FR, Armstrong LR. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1297-303.
 13. Khan AS, Ksiazek TG, Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet* 1996; 347: 739-41.
 14. Duchin JS, Koster F, Peters CJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 949-55.
 15. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS): radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 1994, 191: 665-68.
 16. Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB, et al. Clinival features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 643-49.
 17. Hallin Gw, Simpson SQ, Crowell RE, et al. Cardiopulmonary manifestations of Hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
 18. Cortés J, Cacace ML, Seijo A, et al. Distrés respiratorio del adulto en Orán, Salta. Primer Simposio Internacional de Infectología Pediátrica. Córdoba, Argentina, mayo 1994.
 19. Zaki SR, Shieh WJ. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua 1995. *Lancet* 1996; 347: 535-6.
 20. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991; 164: 1119-27.