

## Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus: pasado, presente y futuro

### Hantavirus cardiopulmonary syndrome: past, present, and future

Nicolás Pavez-Paredes<sup>1,2,\*</sup> , Paula Fernández-Andrade<sup>1,2</sup>

#### Resumen

La infección por Hantavirus es una zoonosis transmitida por el roedor *Oligoryzomys longicaudatus*. La infección ocurre por inhalación de aerosoles contaminados, afectando principalmente a personas en entornos rurales. Su forma clínica más grave es el síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPHV), el cual se caracteriza por fiebre, insuficiencia respiratoria y compromiso circulatorio. Actualmente el SCPHV alcanza una mortalidad cercana al 35%. En Chile, desde los años noventa, el manejo ha evolucionado desde terapias empíricas hacia soporte de cuidado intensivo individualizado, empleando principalmente ventilación mecánica, norepinefrina y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), mejorando así la supervivencia en casos graves. Actualmente, persisten desafíos como la detección precoz de la infección por Hantavirus a través del desarrollo de biomarcadores accesibles y la búsqueda de terapias antivirales efectivas. Sin embargo, la prevención es clave, a través del desarrollo de vacunas y de políticas públicas que apunten a la educación comunitaria en un contexto de cambio ambiental que ha modificado la interacción humano-vector en las últimas décadas.

**Palabras clave:** Hantavirus; síndrome cardiopulmonar por Hantavirus; SCPHV; *Oligoryzomys longicaudatus*; oxigenación por membrana extracorpórea; ECMO.

#### Abstract

Hantavirus infection is a zoonosis transmitted by the rodent *Oligoryzomys longicaudatus*. Transmission occurs through the inhalation of contaminated aerosols, primarily affecting individuals in rural settings. Its most severe clinical manifestation is Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS), characterized by fever, respiratory failure, and circulatory compromise. Currently, HCPS in Chile has a mortality rate close to 35%. Since the 1990s, clinical management has evolved from empirical therapies to individualized intensive care, primarily involving mechanical ventilation, norepinephrine, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), significantly improving survival in critical cases. Present challenges include early detection of Hantavirus infection through the development of accessible biomarkers and the pursuit of effective antiviral therapies. Nevertheless, prevention remains essential, through vaccine development and public policies aimed at community education, particularly in the context of environmental changes that have altered human-vector interactions over recent decades.

**Keywords:** Hantavirus; Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome; HCPS; *Oligoryzomys longicaudatus*; Extracorporeal Membrane Oxygenation; ECMO.

Fecha de envío: 2025-09-16 - Fecha de Aceptación: 2025-09-22

#### Introducción

La infección por Hantavirus es una zoonosis endémica en el sur de Chile y otros países de América, reconocida como un desafío sanitario por su elevada letalidad y la ausencia de terapia específica. El principal reservorio en nuestro país es el roedor silvestre *Oligoryzomys longicaudatus* (Vial *et al.*, 2023), que elimina el virus,

liberándolo al ambiente a través de la orina, saliva y heces. La transmisión al ser humano ocurre fundamentalmente por la inhalación de aerosoles contaminados en entornos rurales, agrícolas o forestales, afectando tanto a residentes como a trabajadores y personas que realizan actividades recreacionales (Manigold & Vial, 2014; Avšič-Županc *et al.*, 2019).

(1) Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Concepción. Chile.

(2) Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Guillermo Grant Benavente. Servicio de Salud Concepción. Concepción. Chile.

\*autor de correspondencia: npavez@udec.cl



La forma clínica más grave es el síndrome cardiopulmonar por Hantavirus (SCPHV). Tras un período prodrómico de fiebre, mialgias y síntomas inespecíficos, los pacientes evolucionan rápidamente a insuficiencia respiratoria hipoxémica y compromiso circulatorio. La mortalidad, cercana al 35% en series nacionales, refleja la magnitud de este compromiso, que a menudo requiere soporte con ventilación mecánica y soporte vasoactivo (Ulloa-Morrison *et al.*, 2024).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la principal alteración es el aumento de la permeabilidad capilar, consecuencia de una respuesta inmune desregulada sobre el endotelio, más que de un efecto citopático viral directo (MacNeil *et al.*, 2011; Safronetz *et al.*, 2014). Ello condiciona extravasación plasmática, edema pulmonar, shock y eventual falla multiorgánica.

Ante la ausencia de terapia específica, el manejo actual se centra en la detección precoz, la derivación oportuna a unidades críticas y la implementación de soporte intensivo, incluyendo el soporte en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (Fernández *et al.*, 2019). En el presente artículo, revisamos la evolución del SCPHV en Chile, destacando aprendizajes del pasado, avances del presente y desafíos del futuro.

## Pasado

La comprensión inicial del SCPHV en Chile estuvo marcada por la incertidumbre diagnóstica y la carencia de recursos terapéuticos. Un caso ilustrativo corresponde al primer paciente tratado en la UCI médico-quirúrgica del Hospital Guillermo Grant Benavente en 1997 durante el brote de Hantavirus de 1997-1998 en el sur de Chile (Toro *et al.*, 1998): un hombre de 38 años con neumonía grave, distrés respiratorio y shock séptico. La evolución fue rápidamente desfavorable pese a ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro y dopamina en dosis elevadas. Ante la falta de alternativas, se gestionó la importación de norepinefrina desde Argentina, empleándose por primera vez en esa unidad.

La presencia de plaquetopenia y hemoconcentración, poco habituales en neumonías clásicas, y la lectura de un reportaje sobre casos de Hantavirus en el sector de El Bolsón, Argentina, permitió vincular el cuadro clínico con esta nueva enfermedad. El diagnóstico definitivo se obtuvo mediante Inmunoglobulina M (IgM) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) procesados en Valdivia, confirmando la sospecha, aunque los resultados llegaron tras la recuperación y alta hospitalaria del paciente.

Si bien este caso tuvo un desenlace favorable, en los años venideros se documentaron en el país numerosos casos con cuadros de rápida progresión y alta letalidad. Ello impulsó la búsqueda de diferentes estrategias terapéuticas, explorándose opciones como

metilprednisolona, hemofiltración de alto volumen, plasma inmune de convalecientes y antivirales como la ribavirina (Mertz *et al.*, 2006; Vial *et al.*, 2015). Aunque los resultados han sido variables, estas tentativas —junto con la experiencia acumulada por distintos equipos— sentaron las bases del abordaje actual.

## Presente

Hoy se reconoce que el SCPHV no se comporta como otros tipos de shock. Su sello es una combinación de fuga capilar, hipovolemia y depresión miocárdica, que exige abandonar algoritmos rígidos y avanzar hacia un soporte hemodinámico individualizado (Chapman *et al.*, 2002; Ulloa-Morrison *et al.*, 2024). La monitorización invasiva permite reconocer un patrón característico: bajo índice cardíaco, volumen sistólico reducido y resistencias vasculares elevadas (Chapman *et al.*, 2002).

El manejo de fluidos ha sido particularmente controversial. En la década de los noventa se aplicaban expansiones masivas, con balances positivos de hasta 20 litros, que sólo agravaban el edema pulmonar (Castillo *et al.*, 2001). Actualmente, se evita tanto la sobrecarga hídrica, que compromete la oxigenación, como la restricción excesiva, que perpetúa hipoperfusión y disfunción orgánica, principal causa de muerte en esta enfermedad (Ulloa-Morrison *et al.*, 2024). El desafío es mantener un equilibrio dinámico entre perfusión y congestión, ajustando los fluidos de manera personalizada y con apoyo de predictores de respuesta a fluidos.

En el ámbito del soporte vasoactivo, la norepinefrina es el fármaco de elección para mantener la presión arterial, mientras que inótrópos como la dobutamina se reservan para disfunción ventricular (Castillo *et al.*, 2001; Ulloa-Morrison *et al.*, 2024). En el soporte respiratorio, el edema pulmonar de alta permeabilidad conduce a hipoxemia progresiva y, en muchos casos, necesidad de ventilación mecánica invasiva. Las estrategias protectoras de ventilación para el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) se aplican de manera sistemática, incluyendo volúmenes corrientes bajos, titulación cuidadosa de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y posición prono (MacNeil *et al.*, 2011; Ulloa-Morrison *et al.*, 2024).

No obstante, un número significativo de pacientes progresa a falla circulatoria refractaria e hipoxemia. Es en este punto donde el soporte extracorpóreo ha cambiado la historia natural de la enfermedad. La introducción del ECMO veno - arterial en centros de referencia desde 2016 en Chile, como el Hospital Regional Guillermo Grant Benavente, permitió rescatar pacientes en shock refractario e hipoxemia grave alcanzando tasas de supervivencia cercanas al 70% en un subgrupo previamente asociado a mortalidad casi universal (Fernández *et al.*, 2019; Ulloa-Morrison *et al.*, 2024).

La consolidación de redes asistenciales con transporte primario en ECMO y la concentración de casos en equipos experimentados han sido factores decisivos para este avance.

## Futuro

Pese a los progresos, los desafíos son evidentes. La primera necesidad es mejorar la detección precoz y la estratificación de riesgo. Marcadores simples como la trombocitopenia severa se han asociado a peor pronóstico, pero se requieren biomarcadores más específicos y accesibles para identificar de manera temprana a los pacientes que progresarán a formas graves, especialmente en hospitales rurales (Manigold & Vial, 2014; Vial *et al.*, 2023).

En segundo lugar, la búsqueda de terapias específicas sigue abierta. Ensayos con ribavirina, corticoides o plasma inmune no han mostrado beneficios concluyentes (Mertz *et al.*, 2006; Vial *et al.*, 2015). Estrategias experimentales, como la hemofiltración de alto volumen o la inmunomodulación dirigida, aún carecen de evidencia robusta (Ulloa-Morrison *et al.*, 2024). La investigación de antivirales que interfieran con la interacción del virus y el endotelio, así como terapias adsorptivas como puente al soporte extracorpóreo representan áreas promisorias, pero no resueltas (Safronetz *et al.*, 2014).

La prevención es el horizonte más prometedor. Diversos grupos trabajan en el desarrollo de vacunas, y algunos candidatos han demostrado inmunogenicidad suficiente para avanzar en fases clínicas tempranas (Brocato & Hooper, 2019). En paralelo, las políticas públicas deben reforzar la educación comunitaria, la vigilancia epidemiológica y el monitoreo ambiental, particularmente en un escenario de cambio ambiental global que altera tanto la distribución de los roedores vectores como la interacción humana con el ambiente (Estrada-Peña *et al.*, 2014; Manigold & Vial, 2014; Avšič-Županc *et al.*, 2019).

## Conclusión

El SCPHV es, en muchos sentidos, un espejo de la capacidad y las limitaciones de la medicina intensiva contemporánea. Desde los inicios en los años noventa, caracterizados por desconocimiento y falta de recursos se ha transitado hacia una etapa en que el soporte avanzado, incluido ECMO, permite rescatar a pacientes que antes tenían un desenlace inevitable. Sin embargo, seguimos dependiendo de terapias de soporte, sin terapias antivirales específicas ni vacunas disponibles.

El futuro exige avanzar en tres frentes: detectar antes, tratar mejor y prevenir siempre. La experiencia chilena demuestra que, incluso frente a enfermedades de alta letalidad y baja frecuencia, la

organización de redes asistenciales, la investigación colaborativa y la innovación tecnológica pueden transformar el pronóstico de enfermedades infrecuentes, pero de alta letalidad. El camino a seguir implica aprender de la experiencia pasada, consolidar los avances presentes y proyectar un futuro en el que la prevención y la terapia específica dejen de ser una expectativa y se materialicen como una realidad clínica.

## Reconocimientos

**Fuentes de financiamiento:** Los autores declaran que no hubo fuentes de financiamiento.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Contribuciones declaradas por los autores según CRediT:

**Conceptualización; Administración del Proyecto; Supervisión; Visualización; Escritura – Borrador Original; Escritura – Revisión y Edición:** Nicolás Pavez-Paredes y Paula Fernández-Andrade

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Leonila Ferreira, jefa de la UCI de nuestro Hospital Guillermo Grant Benavente por relatarnos su experiencia de casi 3 décadas en el diagnóstico y manejo del Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus

## Referencias

- Avšič-Županc T, Saksida A & Korva M. (2019). Hantavirus infections. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **21**(5), e6–e16. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291>
- Brocato RL & Hooper JW. (2019). Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses* **11**(7), 610. <https://doi.org/10.3390/v11070610>
- Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G & Levy H. (2001). Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest* **120**(2), 548–554. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.548>
- Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, Sotir MJ, Ksiazek TG, Mertz GJ *et al.* (2002). Discriminators between Hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive Hantavirus pulmonary syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **34**(3), 293–304. <https://doi.org/10.1086/324619>

- Estrada-Peña A, Ostfeld RS, Peterson AT, Poulin R & de la Fuente J. (2014). Effects of environmental change on zoonotic disease risk: an ecological primer. *Trends in parasitology*, 30(4), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.02.003>
- Fernández P, Pavez N, Yañez J, Sánchez P, Fasce F, Juan H *et al.* (2019). Extracorporeal membrane oxygenation support to handle patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome: a 3–years experience on a public ICU of Chile. *Intensive Care Medicine Experimental* 7(Suppl 3), 000914 <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0265-y>
- MacNeil A, Nichol ST, & Spiropoulou CF. (2011). Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Research*, 162(1–2), 138–47. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.09.017>
- Manigold T & Vial P. (2014). Human Hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Medical Weekly* 144, w13937. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13937>
- Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M, Iwamoto G, Tomicic V, Vial PA. (2006). Diagnosis and treatment of new world Hantavirus infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(5), 437–42. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000244048.38758.1f>
- Safronetz D, Prescott J, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, Okumura A, Brining D, Dahlstrom E, Porcella SF, Ebihara H, Scott DP, Hjelle B & Feldmann H. (2014). Pathophysiology of Hantavirus pulmonary syndrome in rhesus macaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(19), 7114–7119. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401998111>
- Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W....Ksiazek TG. (1998). An Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome, Chile, 1997. *Emerging Infectious Diseases* 4(4), 687–694. <https://doi.org/10.3201/eid0404.980425>.
- Ulloa-Morrison R, Pavez N, Parra E, Lopez R, Mondaca R, Fernandez P, Kraunik D, Sanhueza C, Bravo S, Cornu MG & Kattan E. (2024). Critical care management of Hantavirus cardiopulmonary syndrome. A narrative review. *Journal of critical care*, 84, 154867. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2024.154867>
- Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, Le Corre N & Mertz G. J. (2023). Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *The Lancet. Infectious diseases* 23(9), e371–e382. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00128-7)
- Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, *et al.* (2015). A nonrandomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of Hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antiviral therapy* 20(4), 377–386. <https://doi.org/10.3851/IMP2875>