

Síndrome cardiopulmonar por hantavirus: lo logrado y lo que falta

Hantavirus cardiopulmonary syndrome: what has been achieved and what remains to be done

Pablo A. Vial¹, Marcela Ferrés², René López³, Mario Calvo⁴, Marco Acuña⁵, R. Eduardo Palma^{6,7}, Fernando Torres-Pérez⁸, María Luisa Rioseco^{9,10}, Raúl Riquelme⁹, Nicole D. Tischler^{11,12}, Maritza Navarrete¹³, Jerónimo Graf³, Nicole Le Corre² y Cecilia Vial¹

¹Programa Hantavirus y Zoonosis, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.

²Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas, Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Unidad de Paciente Crítico Clínica Alemana de Santiago, Grupo Intensivo Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.

⁴Instituto de Medicina Universidad Austral de Chile, Clínica Alemana de Valdivia.

⁵Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Departamento de Salud Pública, Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región de Aysén.

⁶Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁷Universidad de O'Higgins, Rancagua.

⁸Instituto de Biología, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.

⁹Universidad San Sebastián sede de La Patagonia.

¹⁰Hospital de Puerto Montt.

¹¹Laboratorio de Virología Molecular, Centro Ciencia & Vida, Fundación Ciencia & Vida.

¹²Escuela de Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad San Sebastián.

¹³Laboratorio referencia Diagnóstico Hantavirus, Hospital Base Valdivia, Servicio de Salud los Ríos.

Recibido: 8 de junio de 2026

Resumen

Desde la identificación de los primeros casos de síndrome cardiopulmonar por hantavirus en Chile se han notificado 1.466 pacientes con la infección, con una letalidad de 31,5%. Los estudios filogenéticos en roedores y humanos indican que circula en el país sólo el hantavirus especie Andes (ANDV). Si bien la infección es una zoonosis, cuyo principal reservorio en la naturaleza es el roedor silvestre *Oligoryzomys longicaudatus*, el ANDV es el único hantavirus en que se ha documentado transmisión persona a persona. Esta transmisión interpersonal ocurre especialmente durante la fase prodrómica e inicio de la fase aguda de la enfermedad. La infección se presenta generalmente en zonas rurales, alejadas de centros de salud, lo que dificulta el diagnóstico temprano. El motor fisiopatológico de la enfermedad es la filtración capilar de plasma que se traduce en un rápido desarrollo de edema pulmonar y *shock* que requiere un manejo muy especializado y oportuno. Desde el punto de vista de la identificación del virus, la técnica de RT-PCR aparece como la mejor opción de diagnóstico, permitiendo la detección de la infección incluso antes de la aparición de los síntomas. La educación comunitaria y la comunicación de riesgo son herramientas fundamentales para mitigar el impacto del hantavirus. Estas deben adaptarse a la cultura local mediante estrategias didácticas diferenciadas por edad y grupo de riesgo. El brote por hantavirus en el crucero *MV Hondius* durante 2026 ha contribuido a que ANDV alcance nuevas fronteras y sea objeto de atención internacional.

Palabras claves: hantavirus; Andes virus; Chile; síndrome cardiopulmonar; transmisión persona a persona; *Hondius*.

Abstract

Since the first cases of hantavirus cardiopulmonary syndrome were identified in Chile, 1,466 patients with the infection have been reported, with a case fatality rate of 31.5%. Phylogenetic studies in rodents and humans indicate that only the Andes hantavirus (ANDV) is circulating in the country. Despite being a zoonosis, with the wild rodent *Oligoryzomys longicaudatus* as its principal natural reservoir, ANDV is the sole hantavirus for which person-to-person transmission has been documented. Transmission between individuals occurs primarily during the prodromal phase and the initial stages of the acute phase of the disease. The infection typically manifests in rural areas, far from healthcare facilities, complicating early diagnosis. The pathophysiological mechanism underlying the disease is plasma leakage through the capillaries, which leads to the rapid onset of pulmonary edema and shock, requiring highly specialized and timely management. From the perspective of virus identification, the RT-PCR technique appears to be the best diagnostic option, enabling the detection of infection even before symptoms appear. Community education and risk communication are essential tools for mitigating the impact of hantavirus. These should be adapted to the local culture through teaching strategies tailored to age and risk group. The hantavirus outbreak aboard the cruise ship *MV Hondius* in 2026 has propelled ANDV to new frontiers and being the subject of international attention.

Keywords: hantavirus; Andes virus; Chile; cardiopulmonary syndrome; person-to-person transmission; *Hondius*.

Correspondencia a:

Pablo Vial Claro
pvial@udd.cl

Introducción

Desde la identificación del primer caso de síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) en Cochamó, en 1995, en Chile se han notificado 1.466 casos, de los cuales 461 (31,5%) han fallecido. En estos 30 años, el virus Andes se ha mantenido como un foco de atención científica y de salud pública a nivel regional, en Argentina y Chile. El brote por hantavirus en el crucero *MV Hondius*, durante abril y mayo de 2026, y que ha afectado a 13 personas, tres (23%) de ellas fallecidas, ha tenido como efecto que el virus Andes alcance nuevas fronteras y sea objeto de atención internacional^{1,2}. Esta situación imprevista se transformó rápidamente en un evento centinela de cómo puede propagarse, a través de viajeros, un virus zoonótico poco conocido, que en algunas circunstancias se transmite persona a persona.

Caracterizar la historia natural de esta infección ha requerido la contribución de profesionales de múltiples disciplinas, capacitación de equipos y desarrollo de capacidades en ámbitos que van desde la ecología hasta los cuidados intensivos.

El virus

Los virus de la familia *Hantaviridae*, género *Orthohantavirus*, corresponden a especies que tienen su propia distribución geográfica, reservorio natural y cuya transmisión a humanos se asocia a distintos síndromes clínicos y letalidad: aquellas presentes en Europa y Asia (Puumala, Dobrava, Hantaan, Seoul) que causan la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), con una letalidad entre 1 y 10%, y las presentes en América (Sin Nombre, Andes, Choclo, Río Mamoré, Jujuitiba y Araraquara) asociadas a SCPH, con una letalidad entre 10 y 35%. El virus posee ARN como material genómico, dividido en tres segmentos (S, M y L) y posee una envoltura lipídica en la cual se insertan espigas tetraméricas formadas por las glicoproteínas propias del virus (G_N y G_C)³. La envoltura es indispensable para la infectividad del virus y es susceptible a inactivación por desecación (ventilación), luz (radiación ultravioleta) y a detergentes o cloro. En estas vulnerabilidades se basan muchas de las recomendaciones preventivas para inactivar el virus y prevenir la transmisión. Las glicoproteínas del virus interactúan con receptores celulares y son el blanco de la respuesta inmunológica del hospedero, lo que las transforma en objetivos para el desarrollo de terapias neutralizantes del virus y de estrategias preventivas con vacunas.

Identificación del virus presente en Chile y su reservorio natural

La alerta que generó la aparición de los primeros casos confirmados de hantavirus en Chile, hacia mediados de la década de los 90, permitió desarrollar una extensa línea de investigación sobre el virus Andes, liderado por especialistas en ecología, epidemiología y salud pública, con financiamiento del *National Institutes of Health* (NIH), E.U.A. El estudio abarcó el muestreo de pequeños mamíferos, especialmente roedores, en diversas ecorregiones del país, desde Arica y Parinacota hasta Magallanes, incluyendo áreas silvestres protegidas, ambientes no protegidos y zonas rurales asociadas a casos humanos. El análisis de más de 8.500 muestras de pequeños mamíferos permitió identificar al ratón colilargo (*Oligoryzomys longicaudatus*) como el principal reservorio del virus Andes *Orthohantavirus andesense* (ANDV) en Chile, con una seroprevalencia global de 6,5% (mediante la detección de anticuerpos específicos), estableciendo su amplia distribución geográfica (desde la región de Coquimbo, latitud 32°S a la región de Magallanes, latitud 53°S) y su papel central en la epidemiología del hantavirus, particularmente en la zona centro-sur del país. Adicionalmente, se identificaron otras especies de roedores silvestres serológicamente positivas para hantavirus. Entre las especies secundarias que actúan como reservorios ocasionales, *Abrothrix hirta* destaca por presentar la segunda prevalencia más alta (5,1%) de anticuerpos contra ANDV en Chile, superando a otros roedores del género *Abrothrix* como *A. olivacea*. Este hallazgo sugiere que *A. hirta* no solo es susceptible a la infección por ANDV, sino que podría desempeñar un rol epidemiológico relevante en la mantención y transmisión del virus en ciertas regiones^{4,6}.

Los estudios filogenéticos de los virus presentes en el reservorio natural, indican que el ANDV es la única especie presente en Chile⁷. Pese a lo anterior, ANDV presenta una marcada estructura genética con al menos tres clados principales que coinciden con las ecorregiones Mediterránea, de Bosques Lluviosos Valdivianos y de Bosques Lluviosos Patagónicos, lo que indica que factores climáticos, ecológicos y geográficos han moldeado su diversificación.

Los resultados de estudios a largo plazo han demostrado que las dinámicas poblacionales del colilargo están estrechamente influidas por factores climáticos. Los eventos asociados a El Niño, caracterizados por un aumento de las precipitaciones, favorecen una mayor disponibilidad de alimento, promoviendo incrementos poblacionales del reservorio⁸. De manera similar, los ciclos de floración y germinación masiva de formas vegetales, como la quila y el coligüe, generan explosiones demográficas de roedores y particularmente del colilargo⁹.

Estas condiciones aumentan la probabilidad de circulación viral y, en consecuencia, el riesgo de exposición humana y de aparición de casos de SCPH.

Respecto a los mecanismos de transmisión del ANDV entre roedores de la misma o distinta especie, la evidencia disponible indica que ocurre de forma horizontal. Las hipótesis propuestas para explicar esta transmisión directa entre hospederos incluyen dos vías principales, no excluyentes: i) transmisión por mordeduras, la cual ocurriría durante encuentros agonísticos entre individuos, particularmente machos durante la temporada reproductiva; y ii) transmisión por acicalamiento (*grooming*), un comportamiento social frecuente en roedores que facilita el contacto directo con secreciones y excreciones de individuos infectados, o por transmisión por aerosoles, generados a partir de orina, heces o saliva contaminada, los cuales pueden ser inhalados por individuos susceptibles que comparten madrigueras o espacios confinados.

los casos son de sexo masculino, con edad promedio de 34 años y 15% se presentan en niños bajo los 15 años. La letalidad media es 35%, la que desde los inicios del reconocimiento de la enfermedad ha ido descendiendo progresivamente (Figura 1).

Debe notarse que la infección por hantavirus es una endemia móvil, es decir, los casos notificados año a año generalmente ocurren en forma predominante en una o dos regiones, las que van variando en el tiempo. Este comportamiento hace que los esfuerzos de la capacitación al personal de salud sean más exigentes, ya que existen años de silencio epidemiológico en que no se presentan casos en algunas localidades. La infección humana se adquiere en sectores rurales y presenta estacionalidad, predominando en primavera y verano, aunque se presentan casos durante todos los meses del año. El período medio de incubación para ANDV es 18 días, con un rango de 7 a 39 días¹¹.

Epidemiología

La infección por hantavirus es endémica en Chile, entre las regiones de Coquimbo y de Aysén. A pesar de que se han identificado roedores positivos para hantavirus, no se han notificado casos humanos en la Región de Magallanes, incluida Tierra del Fuego. Globalmente, se notifican entre 30 y 60 casos al año y el promedio en los últimos 30 años ha sido de 46 casos anuales. Un 76% de

Transmisión

La principal fuente de transmisión humana del hantavirus es ambiental, mediante la inhalación inadvertida de partículas virales presentes en los fluidos (fecas, orina o saliva) de roedores infectados. Los factores de riesgo más importantes se asocian a actividades laborales rurales, principalmente alrededor de la vivienda, forestales y agrícolas. En menor proporción, la infección se adquiere

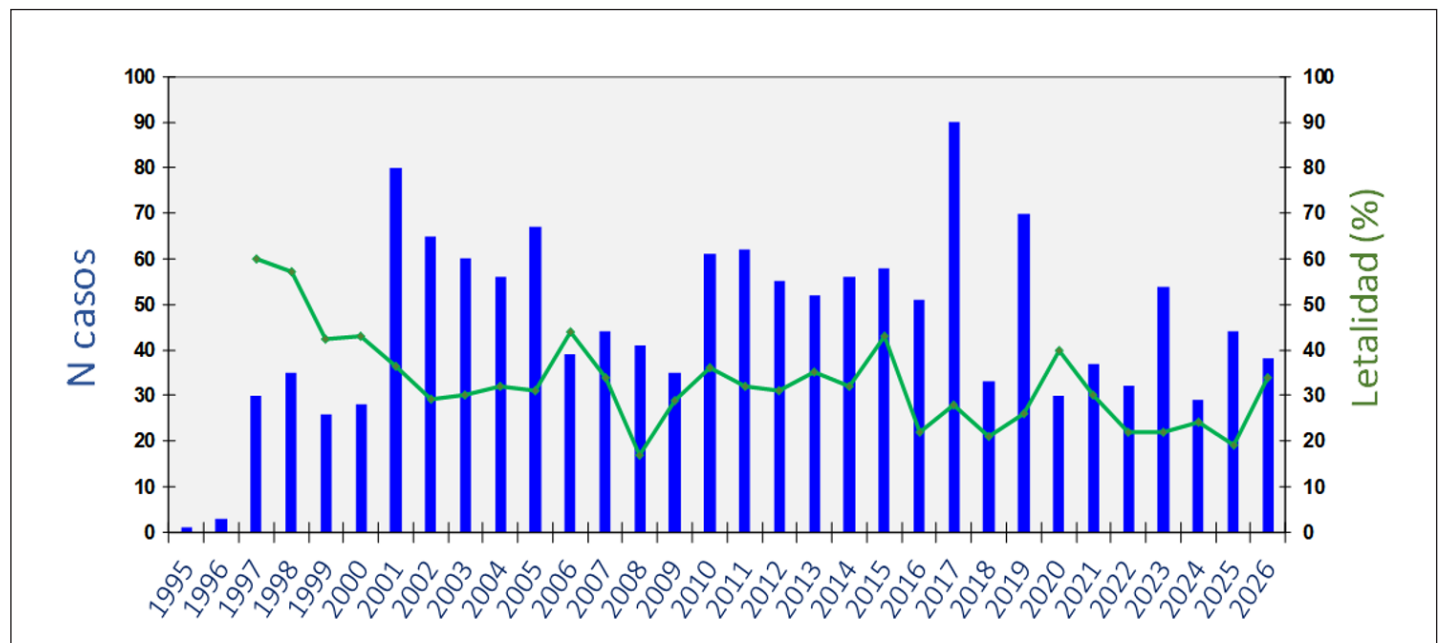


Figura 1. Número de casos (barra) y porcentaje de letalidad (línea) de SCPH en Chile, 1995-2026. El año 2026 es un resultado parcial hasta el 17 de mayo 2026. Fuente Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile¹⁰.

durante actividades recreativas o viajes a regiones endémicas. Las conductas de mayor riesgo incluyen el ingreso a recintos cerrados con evidencia de la presencia de roedores, desmalezamiento, recolección de leña o ingreso a sectores con madrigueras de roedores. El auge del ecoturismo ha aumentado la frecuencia de estas conductas de riesgo para la exposición a roedores y sus excreciones.

Transmisión persona a persona

El ANDV es único, entre los hantavirus, por su capacidad de transmitirse entre humanos. Desde la identificación de los primeros casos, la evidencia de contagio persona a persona ha generado controversia. La presentación en conglomerados familiares y laborales, ha sido documentada con evidencia epidemiológica y genética¹²⁻¹⁵. La transmisión entre humanos es poco frecuente y requiere un contacto estrecho, como el beso o ser pareja sexual, condición que aumenta en diez veces el riesgo de infección, o dormir en la misma cama o habitación, especialmente durante la fase prodrómica de la infección. Sin embargo, se han identificado individuos “super-diseminadores” capaces de infectar a decenas de personas¹⁶, a través de un contacto interpersonal menos estrecho y prolongado. El virus se ha logrado identificar, y en algunos casos cultivar, desde secreciones orales, respiratorias y leche materna, observaciones que respaldan los mecanismos de transmisión propuestos entre humanos¹⁷.

El seguimiento por RT-PCR de los contactos estrechos expuestos al virus ha permitido conocer la historia natural de la infección, detectando viremia hasta 15 días antes del inicio de los síntomas¹⁵, hecho que posibilita el diagnóstico precoz de la enfermedad e identifica una ventana de intervención terapéutica que puede mejorar la sobrevida de los pacientes. Este particular rasgo de ANDV nos obliga a estar atentos y sospechar los contagios interpersonales, en particular cuando los casos se manifiestan en conglomerados.

Presentación clínica

El estudio de diversas series de pacientes con SCPH en Chile indica que la infección se presenta con una fase prodrómica inicial caracterizada por fiebre, cefalea, mialgias y compromiso del estado general. Particularmente, en el caso de las infecciones por el virus Andes, se pueden presentar síntomas gastrointestinales intensos como dolor abdominal, náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea. En forma excepcional se presentan petequias, sin embargo, cuando se realizan búsquedas dirigidas de manifestaciones hemorrágicas, se han descrito hasta en 39%¹⁸⁻²¹. En general, los síntomas prodrómicos son progresivos

volviéndose graves y persistentes. Destaca la ausencia de síntomas respiratorios, como rinorrea, odinofagia y tos en las etapas iniciales, así como de adenopatías. Esta etapa de síntomas inespecíficos dificulta la sospecha diagnóstica de hantavirus, lo que frecuentemente motiva consultas reiteradas y egresos hospitalarios con diagnósticos de virosis o neumonía atípica. En los exámenes de laboratorio general es útil el perfil hematológico, destacando la presencia de trombocitopenia como un signo precoz. La hemoconcentración, elevación de transaminasas y LDH, e hiponatremia son hallazgos en fases más avanzadas de la enfermedad. El examen de orina puede presentar proteinuria, lo que se asocia con mayor gravedad. La radiografía de tórax muestra habitualmente infiltrados intersticiales; aunque, menos del 10% de los pacientes presentan una radiografía de tórax normal. Otros elementos posibles de observar son la cardiomegalia y líneas B de Kerley. Es importante destacar que la sospecha de la enfermedad obliga a realizar exámenes específicos de hantavirus, y por norma ministerial desde el año 2017, disponer el traslado del paciente a un centro que disponga de apoyo de unidad de cuidados intensivos y oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

A la fase prodrómica le sigue un deterioro clínico rápido y progresivo, caracterizado por la aparición de tos, disnea, fatigabilidad, taquicardia, hipotensión y disminución de la saturación de oxígeno, que conducen en horas a una insuficiencia respiratoria, edema pulmonar y *shock* cardiogénico. Desde la perspectiva patogénica, el factor determinante de esta rápida evolución es la extravasación capilar de plasma, responsable de la rápida instauración del edema pulmonar (Figura 2). Por esto, la administración de fluidos intravenosos utilizada en la resucitación habitual de pacientes graves debe ser



Figura 2. Radiografía de tórax durante fase aguda de SCPH.

restringida, junto con la anticipación en las medidas de soporte, tales como la ventilación mecánica y aminoradas vasoactivas. En ausencia de estas intervenciones, la mayoría de las muertes ocurren durante esta fase de falla respiratoria y cardiovascular²².

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en tres pilares fundamentales. El primero es el antecedente de la exposición ambiental en áreas endémicas que permita el contacto con roedores, su orina o excretas, como son la vivienda, lugar de trabajo o recreacional; en un período desde 7 días hasta 6 semanas previos al inicio de los síntomas. En el caso del ANDV, se debe considerar el antecedente de contacto estrecho con un caso confirmado de hantavirus. El segundo pilar es un cuadro clínico compatible y, finalmente, el tercero es la presencia de elementos de laboratorio característicos, como la trombocitopenia.

En Chile, el diagnóstico confirmatorio se realiza por métodos serológicos (IgM e IgG) y moleculares en cuatro laboratorios de referencia acreditados. Cada vez con mayor frecuencia se prefiere el uso de RT-qPCR en muestra de sangre, que detecta el genoma viral hasta 15 días antes del inicio de los síntomas¹⁵, y precede a la aparición de la serología en el cuadro agudo. Disponer de herramientas diagnósticas rápidas y en el punto de atención (*point-of-care*, POC) es una necesidad para el diagnóstico oportuno en casos con sospecha clínica y específicamente en centros que no cuentan con la capacidad de técnicas confirmatorias. El desarrollo de estas pruebas (antígeno, PCR- LAMP u otro) debería enfocarse en mejorar el valor predictivo positivo, comparado con el test serológico rápido utilizado actualmente, que no es específico para ANDV y que ocasionalmente presenta resultados falsos positivos.

Tratamiento, soporte y ECMO

En la actualidad, no existen tratamientos específicos que cambien el curso natural de la enfermedad, por lo que la terapia se basa en el soporte vital avanzado²². Debido a que no se ha determinado con certeza los pacientes que tendrán una evolución espontánea a la mejoría de quienes tendrán una evolución grave y rápidamente progresiva, se ha definido la estrategia de trasladar rápidamente a todo paciente con sospecha clínica de enfermedad por hantavirus a un centro de alta complejidad.

Algunas terapias evaluadas para el SCPH pueden organizarse en tres grupos: antivirales, anti-inflamatoria/inmunomoduladoras e inmunidad pasiva. Con respecto a los fármacos antivirales, inicialmente, se probó el

tratamiento con ribavirina en un ensayo clínico aleatorio sin demostrar beneficio en la fase cardiopulmonar²³. Más recientemente, se observó que favipiravir es activo en modelos *in vitro* y en modelos preclínicos²⁴, sin embargo, no existen datos que permitan recomendar su uso en pacientes con SCPH. La modulación de la respuesta inflamatoria fue evaluada en un ensayo clínico que probó el uso de metilprednisolona, no observando beneficio en términos de reducción de la mortalidad²⁵. Recientemente, en Argentina se ha evaluado el bloqueo de interleuquina-6 con tocilizumab²⁶, sin embargo, la información preliminar disponible no permite aconsejar su uso. Por otra parte, en el contexto del brote del crucero *MV Hondius*, a algunos pacientes se le administró icatibán acetato, un antagonista del receptor de bradiquinina (con licencia para uso en angioedema hereditario) utilizado previamente en FHSR, sin contar aún con resultados. Finalmente, el plasma inmune de pacientes convalecientes, utilizado en otras fiebres hemorrágicas, fue evaluado en Chile en pacientes con SCPH, mostrando una menor mortalidad en comparación con una cohorte histórica²⁷.

Tras la instalación de la fase cardiopulmonar, el deterioro clínico puede ocurrir en horas, pasando de una estabilidad hemodinámica y mínimos requerimientos de oxigenoterapia, a una falla respiratoria catastrófica acompañado de *shock* circulatorio y alto riesgo de muerte²⁸. En atención a esto, la autoridad sanitaria de Chile ha dispuesto el traslado de todo paciente con diagnóstico de hantavirus a centros asistenciales con disponibilidad de ECMO [Ord. 722, 2017]. En este escenario, la estratificación de riesgo es de particular relevancia, habiéndose identificado dos variables predictoras de evolución desfavorable en pacientes con SCPH de Chile: la magnitud de la trombocitopenia al ingreso²⁹ y la presencia de proteinuria³⁰. Desde una aproximación fisiopatológica, la monitorización hemodinámica ha demostrado que la insuficiencia respiratoria es determinada por un edema pulmonar agudo secundario a un aumento de la permeabilidad capilar³¹. La progresión del edema pulmonar induce un estado de hipovolemia que determina una disminución del gasto cardíaco, conduciendo a un estado de hipoperfusión sistémica³¹. Aunque en algunos pacientes hay presencia de una depresión miocárdica, no se ha descrito con exactitud la importancia de cada uno de estos fenómenos. Este contexto fisiopatológico determina los pilares del manejo, que incluyen en el ámbito hemodinámico, la restricción de fluidos y el inicio precoz de aminoradas vasoactivas; mientras en lo respiratorio, el alivio del trabajo ventilatorio mediante ventilación asistida, con el uso cauto de la presión positiva al final de la espiración, la que puede ser mal tolerada dentro del estado de hipovolemia efectiva²⁸.

Durante la década de los años 90, el SCPH causado por virus Sin Nombre en Nuevo México fue manejado

exitosamente con ECMO. En una serie de casos de pacientes con mortalidad predicha de 100%, según los criterios de Crowley, esta modalidad logró reducir la letalidad a 33%³². Posteriormente, se describió que la canulación precoz por vía percutánea, posterior a la intubación y al inicio de la ventilación mecánica, permitía disminuir la mortalidad, con tasas de sobrevida hospitalaria del 80%³³, resultados similares a la experiencia reportada en Chile³⁴. Recientemente, se ha explorado a nivel nacional el uso de terapia de reemplazo renal continuo como una estrategia de soporte orientada a disminuir la necesidad de ECMO³⁵, sin embargo, requiere ser evaluada con un mayor número de pacientes antes de poder considerarla como una recomendación.

Desarrollo de anticuerpos monoclonales y vacunas

Durante los últimos años se han desarrollado diversos anticuerpos neutralizantes contra ANDV, principalmente anticuerpos monoclonales humanos derivados de células B de pacientes previamente infectados. La mayoría se dirige contra la glicoproteína Gn, mientras que algunos reconocen un epítipo conformacional en la interfase Gn/Gc que incluye aminoácidos conservados entre distintas especies de hantavirus³⁶. Dependiendo del anticuerpo y de la dosis administrada (0,5–50 mg/kg), se ha observado en estudios preclínicos de ANDV en hamsters sirios, una protección del 80–100%, incluso cuando el tratamiento se inició entre los días 2–5 y 3–8 posteriores al desafío viral^{37–39}, lo que sugiere su potencial uso profiláctico o terapéutico.

El empleo de combinaciones de anticuerpos monoclonales o humanizados biespecíficos de cadena única⁴⁰ podrían reducir el riesgo de escape viral. Asimismo, el producto policlonal pan-hantavirus SAB-163, generado en vacas transcromosómicas inmunizadas contra diferentes hantavirus, incluyendo ANDV⁴¹, constituye un candidato prometedor para futuras evaluaciones clínicas. Sin embargo, todos estos productos candidatos permanecen en etapas preclínicas y enfrentan el desafío del alto costo de producción bajo condiciones GMP para avanzar hacia estudios clínicos de fase I.

Entre las estrategias vacunales contra ANDV, solo una vacuna basada en ADN que codifica G_N/G_C ha alcanzado un estudio clínico fase I, demostrando seguridad y resultados iniciales prometedores⁴². Diversas otras plataformas basadas en G_N/G_C han mostrado protección completa en modelos preclínicos, incluyendo vacunas de ARNm, vectores adenovirales no replicativos y vectores rVSV que expresan G_N/G_C de ANDV y vacunas basadas en subunidades recombinantes. Finalmente, las vacunas en base a partículas similares a virus (VLP), que presentan

glicoproteínas Gn/Gc estabilizadas en conformación de prefusión, constituyen una estrategia promisoriosa actualmente en desarrollo en Chile⁴³.

Prevención comunitaria

La educación comunitaria y la comunicación de riesgo son herramientas fundamentales para mitigar el impacto de la enfermedad. Estas deben adaptarse a la cultura local mediante estrategias didácticas diferenciadas por edad y grupo de riesgo, para lograr que la población adopte medidas de autocuidado y manejo ambiental. Asimismo, la capacitación de líderes locales y agentes sociales resulta clave para estructurar una red de comunicación confiable y permanente dentro de la comunidad. Ante fenómenos ecológicos cíclicos, como el florecimiento de la quila o coligüe y su impacto generando ratadas, la comunicación de riesgo transparente y oportuna permite gestionar la percepción de riesgo y movilizar la acción inmediata de la población, complementando la educación. La experiencia en el sur de nuestro país demuestra que el trabajo intersectorial articulado en Comités Regionales, sumado a la participación comunitaria y a las políticas públicas, es indispensable para potenciar las intervenciones y minimizar de manera efectiva la ocurrencia de casos.

Vigilancia epidemiológica

La vigilancia epidemiológica ha sido fundamental en identificar, caracterizar y conocer la tendencia en el tiempo y la letalidad del SCPH. Aun así, persisten desafíos pendientes, tales como un protocolo nacional para la monitorización clínico-epidemiológica y la categorización de riesgo de los contactos y expuestos, que defina frecuencia de análisis de laboratorio, posibles intervenciones terapéuticas, estrategias para garantizar el aislamiento domiciliario mediante licencias médicas y la sistematización del flujo de información para la calificación de la enfermedad como profesional, cuando corresponda. Asimismo, incorporar la vigilancia genómica, tanto en el reservorio como en los casos, es clave para comprender las variaciones del virus y su impacto en la transmisión, evolución, respuesta a brotes o cambios en su comportamiento. Por otra parte, el seguimiento estandarizado de los pacientes en la fase de rehabilitación ha sido subestimado, lo que permitiría conocer la evolución a largo plazo de los pacientes graves recuperados. Adicionalmente, resulta necesario instalar la detección por PCR de hantavirus en regiones remotas de alta endemia para acortar los tiempos de confirmación diagnóstica.

Finalmente, es necesario implementar la vigilancia sistemática de roedores y de su condición de infección

por ANDV (seroprevalencia y pesquisa de ARN viral), con el propósito de identificar zonas de riesgo para actividades laborales y recreativas. Este esfuerzo debe realizarse de forma conjunta entre autoridades regionales e instituciones civiles, difundiendo a la comunidad contenidos educativos y preventivos basados en los factores de riesgo ambientales.

Conclusiones y perspectivas

Durante tres décadas de experiencia, diversos grupos profesionales han impulsado la investigación, la capacitación y el desarrollo de políticas públicas en una enfermedad cuya historia natural, baja incidencia y alta letalidad requieren una colaboración multidisciplinaria y multicéntrica. Los avances incluyen áreas de alta complejidad, desde el estudio de roedores bajo estrictos estándares de bioseguridad, hasta el desarrollo de pruebas de diagnóstico, capacitación e implementación de ECMO, investigación clínica en pacientes críticos, caracterización de las bases biológicas para intervenciones terapéuticas y el desarrollo de redes internacionales con centros académicos y la industria biotecnológica.

Además de los desafíos en epidemiología, fisiopatología,

diagnóstico en atención primaria, terapias específicas y desarrollo de vacunas, el brote por hantavirus en el crucero *MV Hondius* ha develado áreas que requieren mayor investigación. Específicamente, mecanismos de diseminación, tratamientos o vacunas con registro sanitario, uso universal de protocolos de monitorización y cuarentena para los contactos, e intervenciones terapéuticas para los expuestos, así como la estandarización de políticas de aislamiento de las personas infectadas basadas en la evidencia sobre la infectividad en las distintas etapas de la enfermedad.

Agradecimientos: este manuscrito fue apoyado por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo ANID, Centros de Investigación y Desarrollo de Excelencia de Interés Nacional [Proyecto CIN250062 SENTINET].

Expresamos nuestro reconocimiento a los doctores Gregory Mertz, Brian Hjelle, Karl Johnson y Terry Yates de la Universidad de New Mexico, Albuquerque, E.U.A. y en representación de las autoridades de salud al Dr. Roberto Belmar por su constante apoyo y contribución a Chile.

Un agradecimiento especial a nuestros pacientes por su interés y determinación para colaborar en la caracterización y control de esta infección.

Referencias bibliográficas

- Andes Virus Outbreak Working Group. Andes Hantavirus Outbreak on a Cruise Ship, 2026. *N Engl J Med* 2026 May 20. doi: 10.1056/NEJMc2606496. Epub ahead of print. PMID: 42160737.
- World Health Organization. Hantavirus cluster linked to cruise ship travel, multicountry. 8 may 2026. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2026-DON600>. Fecha de acceso: 5 junio 2026
- Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect* 2019; 21S: e6-e16. doi: 10.1111/1469-0691.12291
- Torres-Pérez F, Palma RE, Boric-Bargetto D, Vial C, Ferrés M, Vial PA, et al. A 19 Year analysis of small mammals associated with human hantavirus cases in Chile. *Viruses* 2019; 11: 848. doi: 10.3390/v11090848.
- Torres-Pérez F, Palma RE, Hjelle B, Ferrés M, Cook JA. Andes virus infections in the rodent reservoir and in humans vary across contrasting landscapes in Chile. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 820-25. doi: 10.1016/j.meegid.2009.07.004
- Hjelle B, Torres-Pérez F. Hantaviruses in the Americas and their role as emerging pathogens. *Viruses* 2010; 2: 2559-86. doi: 10.3390/v2122559.
- Medina RA, Torres-Perez F, Galeno H, Navarrete M, Vial PA, Palma RE, et al. Ecology, genetic diversity, and phylogeographic structure of Andes virus in humans and rodents in Chile. *J Virol* 2009; 83: 2446-59. doi: 10.1128/JVI.01057-08.
- Nsoesie EO, Mekaru SR, Ramakrishnan N, Marathe MV, Brownstein JS. Modeling to predict cases of hantavirus pulmonary syndrome in Chile. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2779. doi: 10.1371/journal.pntd.0002779.
- Jaksic FM, Lima M. Myths and facts on ratadas: Bamboo blooms, rainfall peaks and rodent outbreaks in South America. *Austral Ecology* 2003; 28: 237-51. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9993.2003.01271.x>
- Ministerio de Salud, Chile. Boletín Epidemiológico Semanal Hantavirus. SE 19-2026. https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2026/05/Boletin_Epidemiologico_Hantavirus_SE_19_2026.pdf
- Vial P, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, et al. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1271-3. <https://doi.org/10.3201/eid1208.051127>
- Enría D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse CR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 709-11. PMID: 9284576.
- Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1848-53. doi: 10.3201/eid1112.050501.
- Pinna DM, Martínez VP, Bellomo CM, López C, Padula P. Nueva evidencia epidemiológica y molecular a favor de la transmisión interhumana para el linaje Sout del hantavirus Andes [New epidemiologic and molecular evidence of person to person transmission of hantavirus Andes Sout]. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 43-6. Spanish. PMID: 15034956.
- Ferres M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis* 2007; 195: 1563-71. doi: 10.1086/516786.
- Martinez VP, Di Paola N, Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM, Iglesias AA, et al. "Super-Spreaders" and person-to-person transmission of Andes virus in Argentina. *N Engl J Med* 2020; 383: 2230-41. doi: 10.1056/NEJMoa2009040.
- Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henríquez C, Marco C, Angulo J, Barrera A, et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective

- study. *Lancet Infect Dis* 2024; 24: 775-82. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00142-7. Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2024; 24: e419. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00299-8. Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2026; S1473-3099(26)00181-7. doi: 10.1016/S1473-3099(26)00181-7.
18. Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, Trincado D, Riquelme M, Loyola H, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(4): 562-8. doi: 10.3201/eid2104.141437.
 19. Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, Scholz L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1438-43. doi: 10.3201/eid0911.020798.
 20. Castillo C, Naranjo J, Ossa G, Levi H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest* 2001; 120: 548-54. doi: 10.1378/chest.120.2.548.
 21. Alonso DO, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. *J Med Virol* 2019; 91: 1173-81. doi: 10.1002/jmv.25446.
 22. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: e371-e382. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7.
 23. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1307-13. doi: 10.1086/425007.
 24. Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, Furuta Y, Feldmann H, Gowen BB. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4673-80. doi: 10.1128/AAC.00886-13.
 25. Vial PA, Valdivieso F, Ferrés M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al; Hantavirus Study Group in Chile. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 943-51. doi: 10.1093/cid/cit394.
 26. Tortosa F, Santamaría G, Bustamante R, Ragusa MA, Iglesias A, Espasandin Y, et al. Use of tocilizumab for severe hantavirus pulmonary syndrome: a MEURI case series with contextual comparisons. *Lancet Infect Dis* 2026; S1473-3099(26)00285-9. doi: 10.1016/S1473-3099(26)00285-9.
 27. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Aráneda A, et al; Hantavirus Study Group in Chile. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther* 2015; 20: 377-86. doi: 10.3851/IMP2875.
 28. Ulloa-Morrison R, Pavez N, Parra E, Lopez R, Mondaca R, Fernandez P, et al. Critical care management of hantavirus cardiopulmonary syndrome. A narrative review. *J Crit Care* 2024; 84: 154867. doi: 10.1016/j.jcrc.2024.154867.
 29. López R, Vial C, Graf J, Calvo M, Ferrés M, Mertz G, et al; Hantavirus Study Group in Chile. Platelet count in patients with mild disease at admission is associated with progression to severe Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. *Viruses* 2019; 11: 693. doi: 10.3390/v11080693.
 30. López R, Espinoza M, Graf J, Mertz G, Ferrés M, Calvo M, et al; Hantavirus Study Group in Chile. Proteinuria in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: A frequent finding linked to mortality. *Int J Infect Dis* 2021; 110: 466-8. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.026.
 31. López R, Pérez-Araos R, Salazar Á, Ulloa AL, Vial C, Vial PA, et al. Hemodynamic and pulmonary permeability characterization of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome by transpulmonary thermodilution. *Viruses* 2019; 11: 900. doi: 10.3390/v11100900.
 32. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, Simpson SQ, Levy H, Hallin GW, et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 409-14. doi: 10.1097/00003246-199802000-00047.
 33. Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, Pett SB, Crandall C, Milligan K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1334-40. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.089.
 34. Arancibia-Hernandez F, Fritz R, Sepúlveda C, Gavilán J, Espinoza C, Ossandon E, et al. Impact of early ECMO support on survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *Eur Respir J* 2022; 60: Suppl. 66, 122. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.122>
 35. López R, Pérez-Araos R, Salazar Á, Espinoza M, Vial C, Cuiza A, et al. Targeted high volume hemofiltration could avoid extracorporeal membrane oxygenation in some patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Med Virol* 2021; 93: 4738-47. doi: 10.1002/jmv.26930
 36. Engdahl TB, Binshtein E, Brocato RL, Kuzmina NA, Principe LM, Kwilas SA, et al. Antigenic mapping and functional characterization of human New World hantavirus neutralizing antibodies. *eLife* 2023; 12: e81743. doi: 10.7554/eLife.81743.
 37. Mittler E, Wec AZ, Tynell J, Guardado-Calvo P, Wigren-Byström J, Polanco LC, et al. Human antibody recognizing a quaternary epitope in the Puumala virus glycoprotein provides broad protection against orthohantaviruses. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabl5399. doi: 10.1126/scitranslmed.abl5399.
 38. Duehr J, McMahon M, Williamson B, Amanat F, Durbin A, Hawman DW, et al. Neutralizing monoclonal antibodies against the Gn and the Gc of the Andes virus glycoprotein spike complex protect from virus challenge in a preclinical hamster model. *MBio* 2020; 11: e00028-20. doi: 10.1128/mBio.00028-20.
 39. Williamson BN, Prescott J, Garrido JL, Alvarez RA, Feldmann H, Barria MI. Therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against Andes virus infection in Syrian hamsters. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 2707-10. doi: 10.3201/eid2710.210735.
 40. Rojas-Fernández A, Tischler ND, Valenzuela-Nieto G, Muena NA, Ronald J. 2024. Single domain vhh antibodies against hantavirus. WO Patent 2024/209377 A1
 41. Brocato RL, Wu H, Kwilas SA, Principe LM, Josleyn M, Shamblin J, et al. Preclinical evaluation of a fully human, quadrivalent-hantavirus polyclonal antibody derived from a non-human source. *mBio* 2024; 15: e0160024. doi: 10.1128/mBio.01600-24.
 42. Paulsen GC, Frenck R Jr, Tomashek KM, Alarcon RM, Hensel E, Lowe A, et al. Safety and immunogenicity of an Andes virus DNA vaccine by needle-free injection: a randomized, controlled phase 1 study. *J Infect Dis* 2024; 229: 30-8. doi: 10.1093/infdis/jiad235.
 43. Tischler N, Bignon Silva EA, Rey FA, Calvo PG. 2023. Stabilized recombinant hantaviral spike proteins comprising mutations in Gc. US Patent 11723968B2