

Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus: lo logrado y lo que falta



XVII Jornadas Científicas 2025

“ISP impulsor en ciencia y regulación para la salud pública”



INSTITUTO DE CIENCIAS E INNOVACIÓN EN MEDICINA
Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Conflictos de interés

- sin conflictos de interés
- financiamiento Fondecyt, Fonis, ANID,
National Institutes of health NIH
Fogarty International

Breve recorrido del desarrollo histórico...

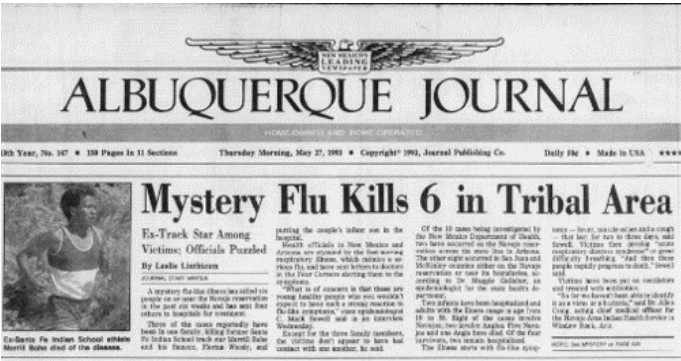
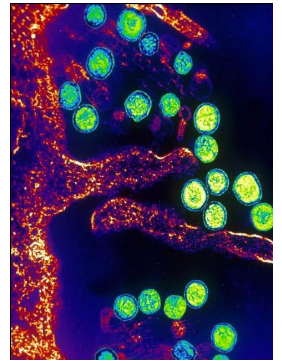
Symposium on Epidemic Hemorrhagic Fever

The Clinical Course of Epidemic Hemorrhagic Fever*

MAJOR JOHN A. SHEEDY, M.C.,† CAPT. HERMAN F. FROEB, M.C., CAPT. HUGH A. BATSON, M.C., CAPT. CHARLES C. CONLEY, M.C., CAPT. JOSEPH P. MURPHY, M.C., LIEUT. RICHARD B. HUNTER, M.C., LIEUT. DAVID W. CUGELL, M.C., LIEUT. ROBERT B. GILES, M.C., LIEUT. SOL C. BERSHADSKY, M.C., LIEUT. JOHN W. VESTER, M.C. and LIEUT. ROBERT H. YOE, M.C.

More than 1,000 cases of epidemic hemorrhagic fever, one of a group of severe febrile illnesses previously described by Russian and Japanese physicians but unfamiliar to Western medicine, occurred among the United Nations forces in Korea during the fall of 1951.¹⁻³ A special hospital was established in Korea the following spring for more intensive investigation and treatment of patients with this disease. In the spring 1952 outbreak 613 cases

The clinical course of hemorrhagic fever may be arbitrarily divided into four phases, each designated for a characteristic physiologic aberration: (1) febrile, (2) hypotensive, (3) oliguric and (4) diuretic. It should be recognized that there is considerable variation among patients, not only in the incidence of various manifestations of the disease but also in the severity of the individual phases. The criteria by which the severity of the different phases was



EL MERCURIO — Sábado 23 de Agosto de 1997



EL MERCURIO — Martes 3 de Septiembre de 1997

ANTE AUMENTO DE CASOS EN LA REGION: Médicos de Aisén Piden Ayuda por Virus Hanta

● Consejo Regional de la orden demandó de las autoridades nacionales mayor equipamiento y recursos para enfrentar al mortal virus transmitido por roedores.



EL MERCURIO — Martes 3 de Septiembre de 1997

EN XI REGION: Una Familia Entera Infectada con Hanta

● Existe temor colectivo en la población a raíz de las muertes ocurridas.

Consejeros de la XI Región, Aisén, pidieron al gobierno nacional que envíe ayuda económica y técnica para enfrentar al mortal virus transmitido por roedores. Los consejeros de la XI Región, Aisén, pidieron al gobierno nacional que envíe ayuda económica y técnica para enfrentar al mortal virus transmitido por roedores. Los consejeros de la XI Región, Aisén, pidieron al gobierno nacional que envíe ayuda económica y técnica para enfrentar al mortal virus transmitido por roedores.

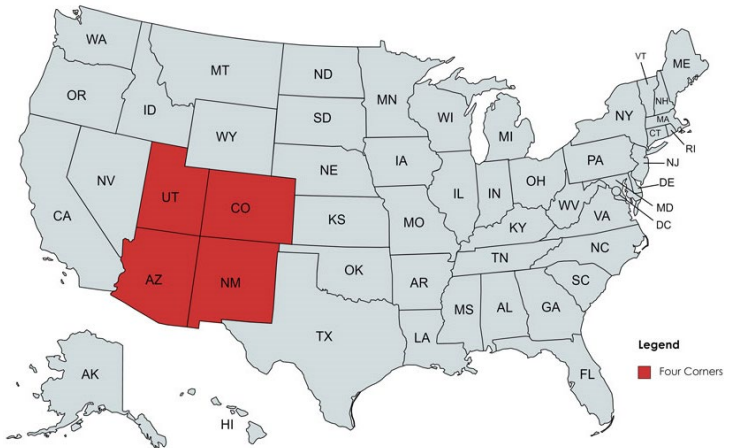
1900s

1954

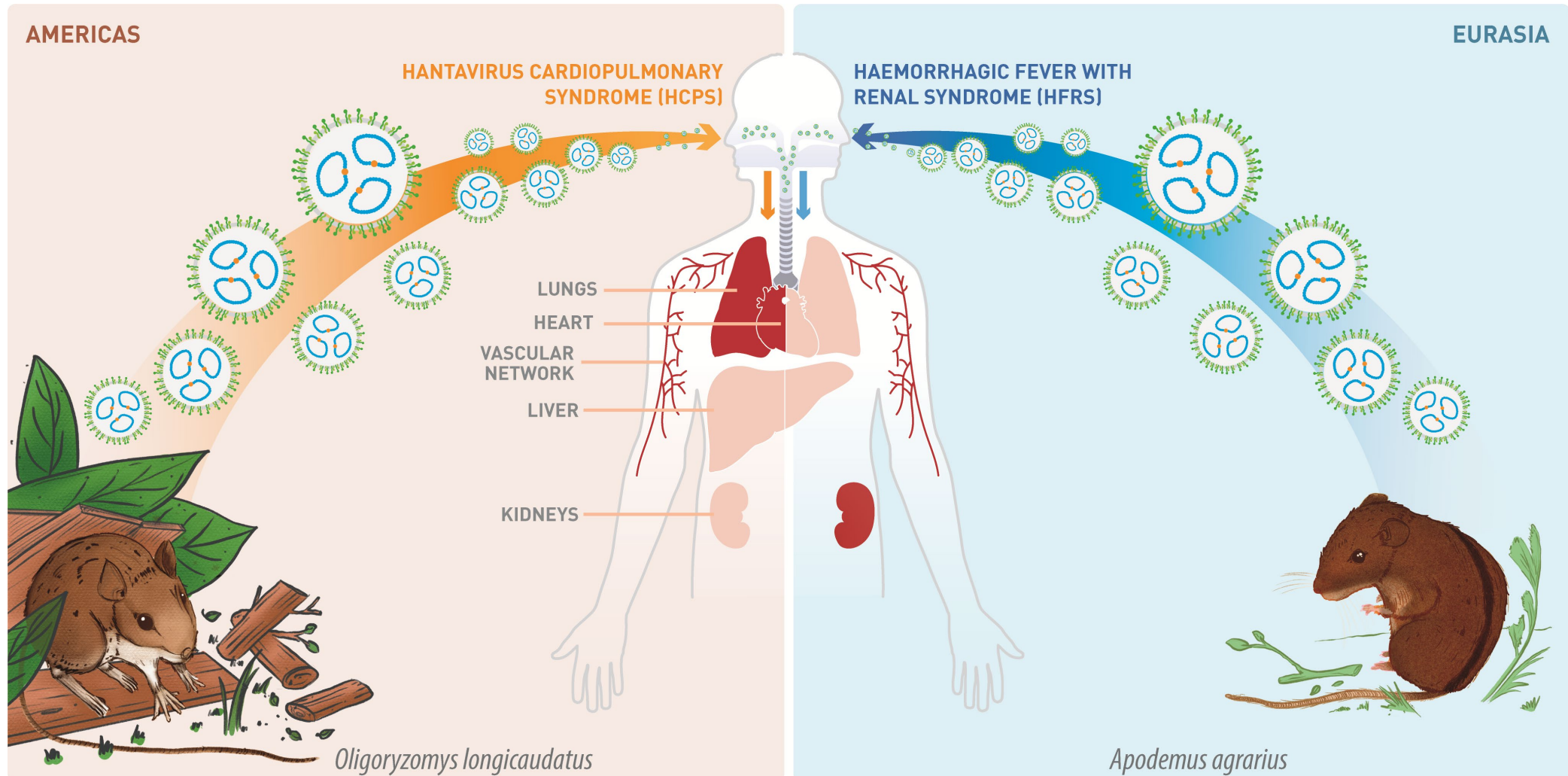
1976

1993

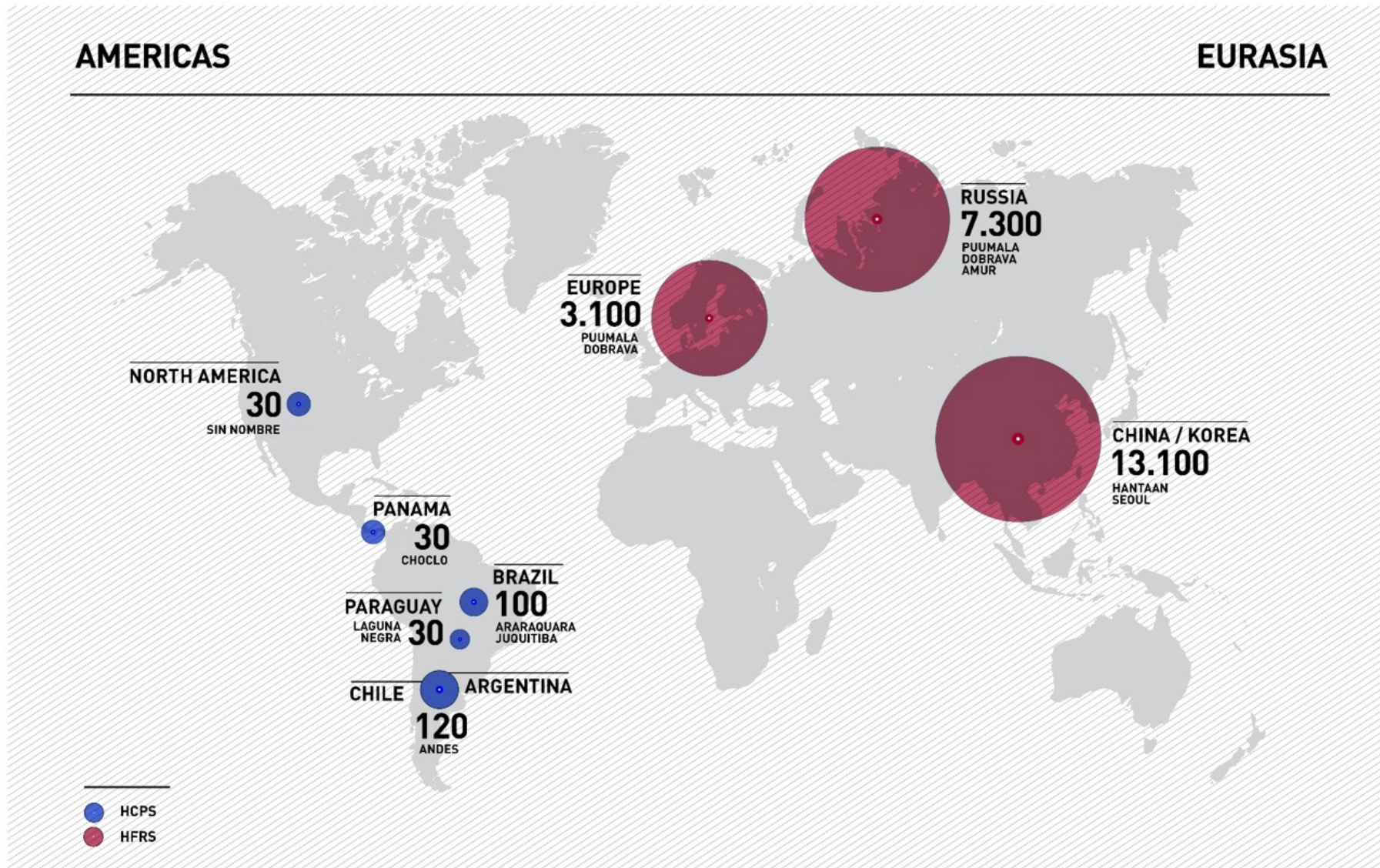
1997



Síndromes relacionados con infección por diversos hantavirus



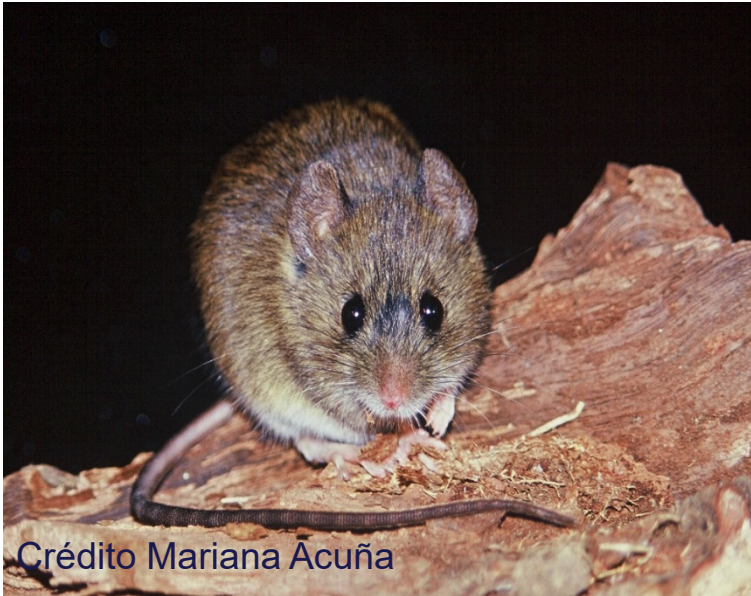
Distribución geográfica de los hantavirus patogénicos número de casos anuales desde 2000 al 2020



¿Dónde está el virus en la naturaleza?

Vive en las células y sangre de roedores silvestres

...murciélagos, topos, musarañas, reptiles, peces

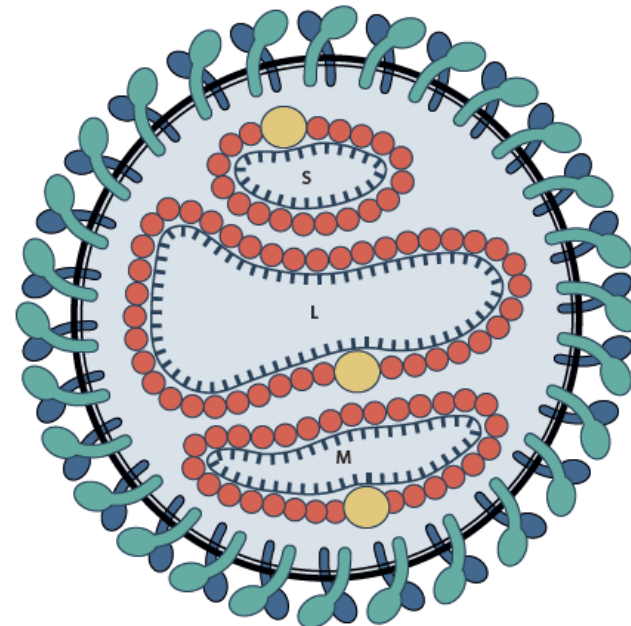
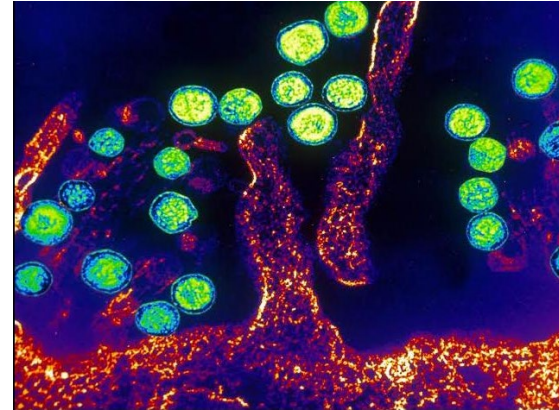


- En Chile es el ratón silvestre *Oligoryzomys longicaudatus* (ratón colilargo). Presente desde la IV a la XII Región Chile.
- El ratón que se ha infectado vive con el virus pero no se enferma
- Sólo 1 a 6 % de los roedores colilargos tienen hantavirus



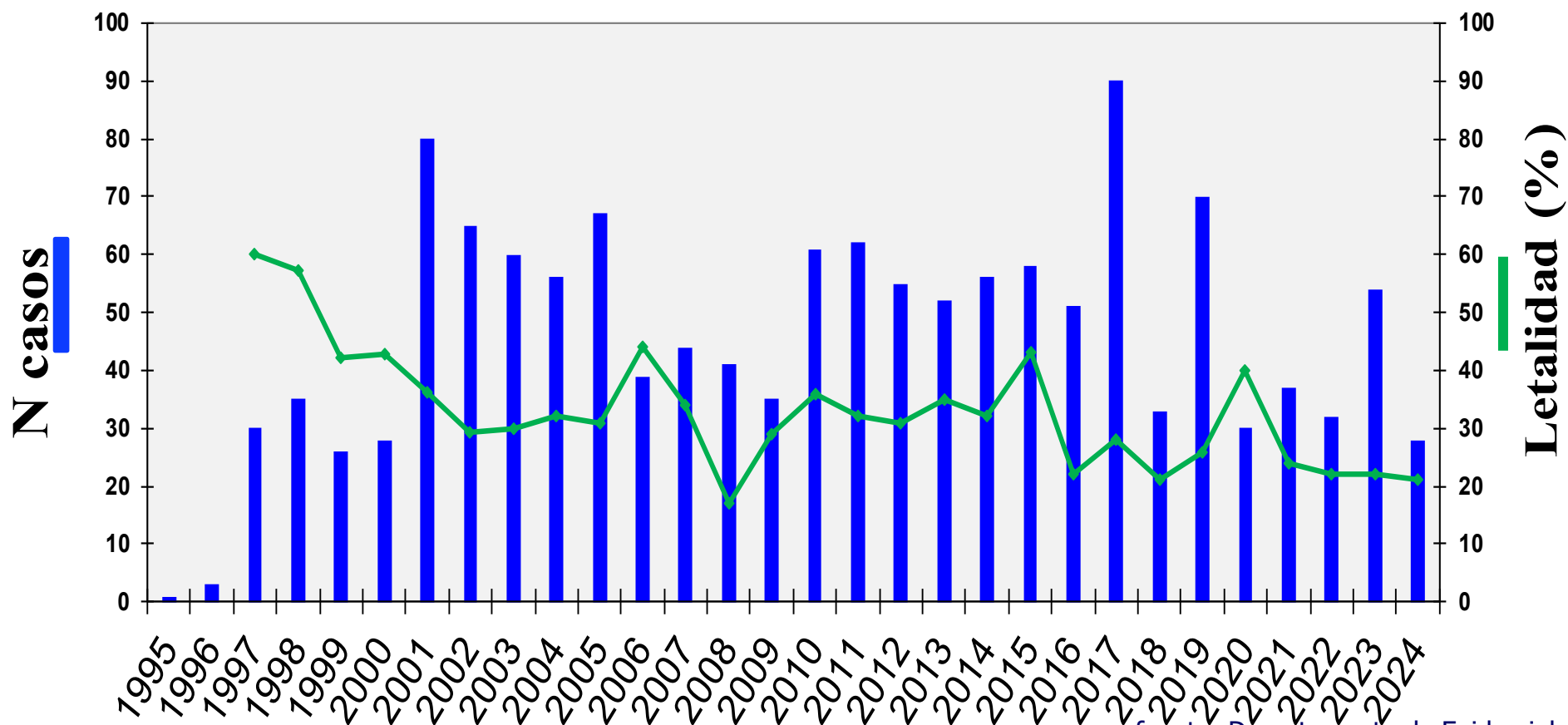
¿CUALES SON LAS CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS?

- Posee una envoltura externa de lípidos necesaria para que el virus pueda infectar.
- Esta envoltura es poco resistente a condiciones del ambiente:
luz, desecación, detergentes, cloro.
- En lugares abiertos el virus puede sobrevivir 1 -2 horas
- En lugares cerrados puede sobrevivir por más de 24 hrs.
- En madrigueras o nidos el virus sobrevive hasta por dos semanas



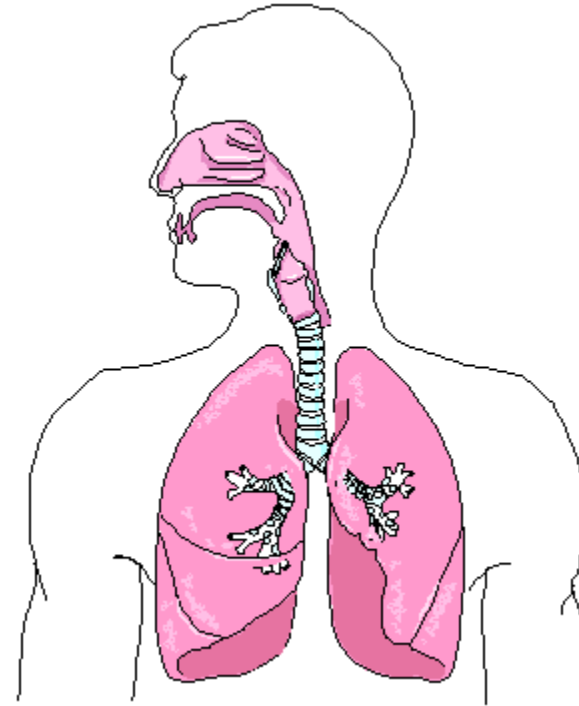
Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en Chile, 1995 - 2024

- 30-60 casos por año (promedio últimos 30 años 46 casos anuales)
- Número de casos varían año a año en cada región
- Hombres: 76% - Edad promedio 34 años - <15 años: 15%
- Letalidad promedio: 35%



¿CÓMO SE INFECTAN LAS PERSONAS?

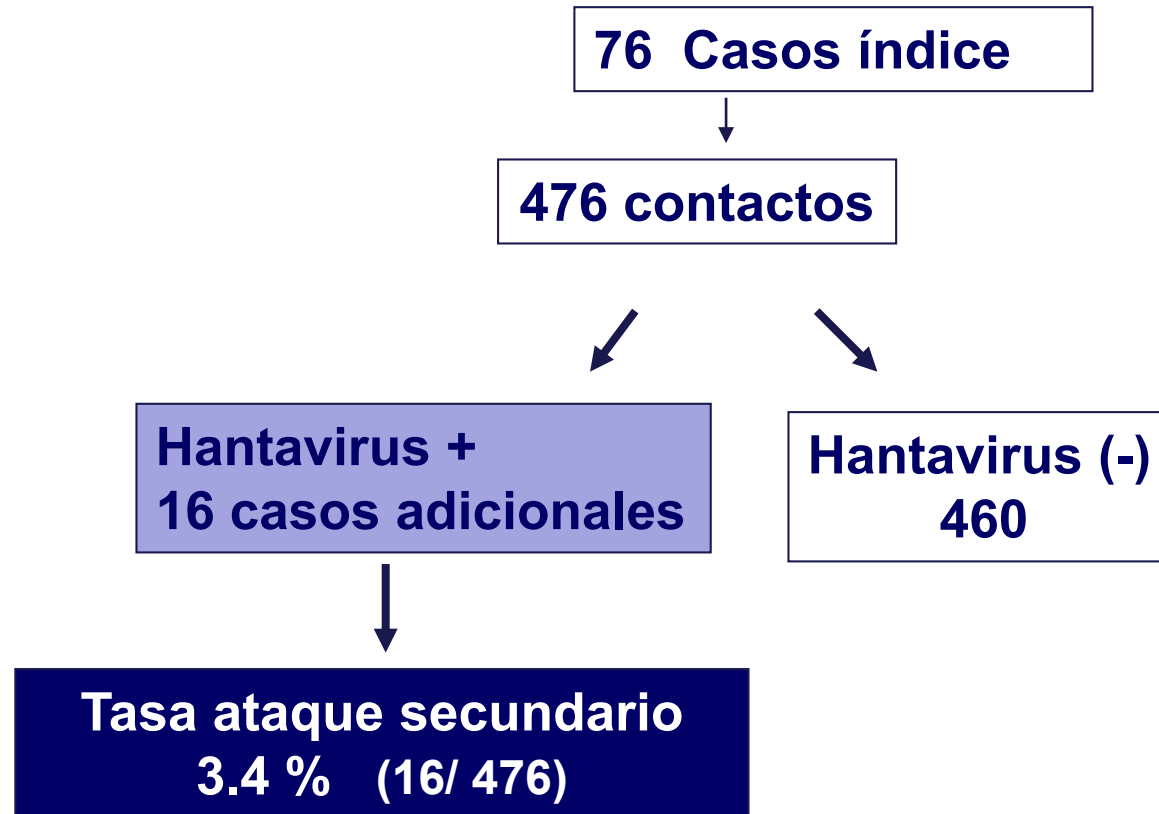
- Esto ocurre preferentemente en lugares cerrados, poco ventilados y con poca iluminación con presencia reciente de ratones.
- Al respirar pequeñas gotas o polvo contaminado con saliva, orina o excremento de ratón infectado (aerosoles).
- Infrecuente: mordeduras roedores
- Virus Andes: transmisión persona persona



Estudio de Contactos

(Ferrés M, Vial P, y col, JID, 2007)

periodo: 2001-2005



Andes virus infection among household contacts of patients with HCPS: Chile

	Andes virus (+)	Andes virus (-)
Sexual partners	9 (17,6%)	41
Not sexual partners	7 (1,7%)	419

Riesgo de convertirse en caso adicional siendo pareja sexual de un caso es : 12.8 (CI: 4.5 – 36.1)

Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study

Marcela Ferrés*, Constanza Martínez-Valdebenito*, Carolina Henriquez, Claudia Marco, Jenniffer Angulo, Aldo Barrera, Carlos Palma, Gonzalo Barriga Pinto, Analia Cuiza, Leonila Ferreira, María Luisa Rioseco, Mario Calvo, Ricardo Fritz, Sebastián Bravo, Alejandro Bruhn, Jerónimo Graf, Alvaro Llancaqueo, Gonzalo Rivera, Carolina Cerda, Nicole Tischler, Francisca Valdivieso, Pablo Vial, Gregory Mertz, Cecilia Vial, Nicole Le Corre

www.thelancet.com/infection Vol 24 July 2024

Estudio prospectivo de 131 pacientes con infección por hantavirus confirmada

muestras tomadas desde el ingreso semanalmente por 3 semanas:

- plasma
- buffy coat (capa leucocitaria sangre)
- fluido gingival crevicular
- saliva
- secreción nasofaríngea
- orina

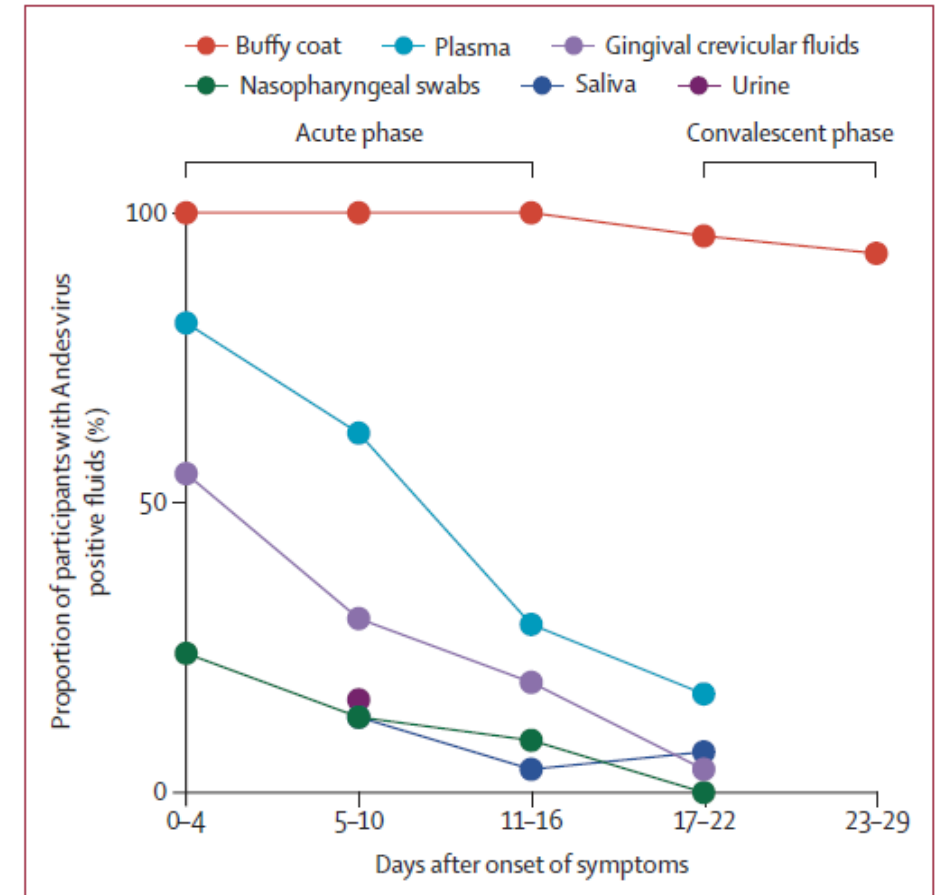


Figure 2: Andes virus shedding timeline per fluid
Total observations of more than 20 samples of the proportion was graphed.

El virus Andes es detectable durante el período de incubación

PCR potencial método de detección precoz de infección

Caso Adicional	Sexo/Edad	ANDES virus Carga Viral	N° Dias antes de síntomas	Outcome
1	M, 47	28.244	14	Vivo (hosp)
2	M, 35	33.000	15	Muerto
3	M, 50	261.000	5	fallece (nosocomial pneumonia)
4	F, 48	3.882	-	Vivo (hosp)
5	F, 48	18.342	7	Vivo (no hosp)
6	F. 2	1.181.551	12	Vivo (hosp)

Umbral de detección 1900 copias/ml

M. Ferrés, P Vial y col, JID 2007



First Human Isolate of Hantavirus (*Andes virus*) in the Americas

Hector Galeno,* Judith Mora,* Eliecer Villagra,* Jorge Fernandez,* Jury Hernandez,†
Gregory J. Mertz,‡ and Eugenio Ramirez*

We isolated Andes virus (formal name: *Andes virus* [ANDV], a species in the genus *Hantavirus*), from serum of an asymptomatic 10-year-old Chilean boy who died 6 days later of hantavirus pulmonary syndrome (HPS). The serum was obtained 12 days after his grandmother died from HPS and 2 days before he became febrile. No hantavirus immunoglobulin (Ig) G or IgM antibodies were detected in the serum sample. After three blind passages, ANDV antigens were detected in Vero E6 cells by immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay, and ANDV RNA was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction. A fragment of the virus genome showed 96.2% nucleotide identity with that of prototype ANDV. To our knowledge, this is the first isolation of any agent of hemorrhagic fever with HPS from a human and the first such isolation of hantavirus before symptoms of that syndrome or HPS began.

Brote hantavirus persona a persona Chubut, Argentina noviembre 2018 a febrero 2019

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

“Super-Spreaders” and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina

V.P. Martínez, N. Di Paola, D.O. Alonso, U. Pérez-Sautu, C.M. Bellomo,
A.A. Iglesias, R.M. Coelho, B. López, N. Periolo, P.A. Larson, E.R. Nagle,
J.A. Chitty, C.B. Pratt, J. Díaz, D. Cisterna, J. Campos, H. Sharma,
B. Dighero-Kemp, E. Biondo, L. Lewis, C. Anselmo, C.P. Olivera, F. Pontoriero,
E. Lavarra, J.H. Kuhn, T. Strella, A. Edelstein, M.I. Burgos, M. Kaler, A. Rubinstein,
J.R. Kugelman, M. Sanchez-Lockhart, C. Perandones, and G. Palacios

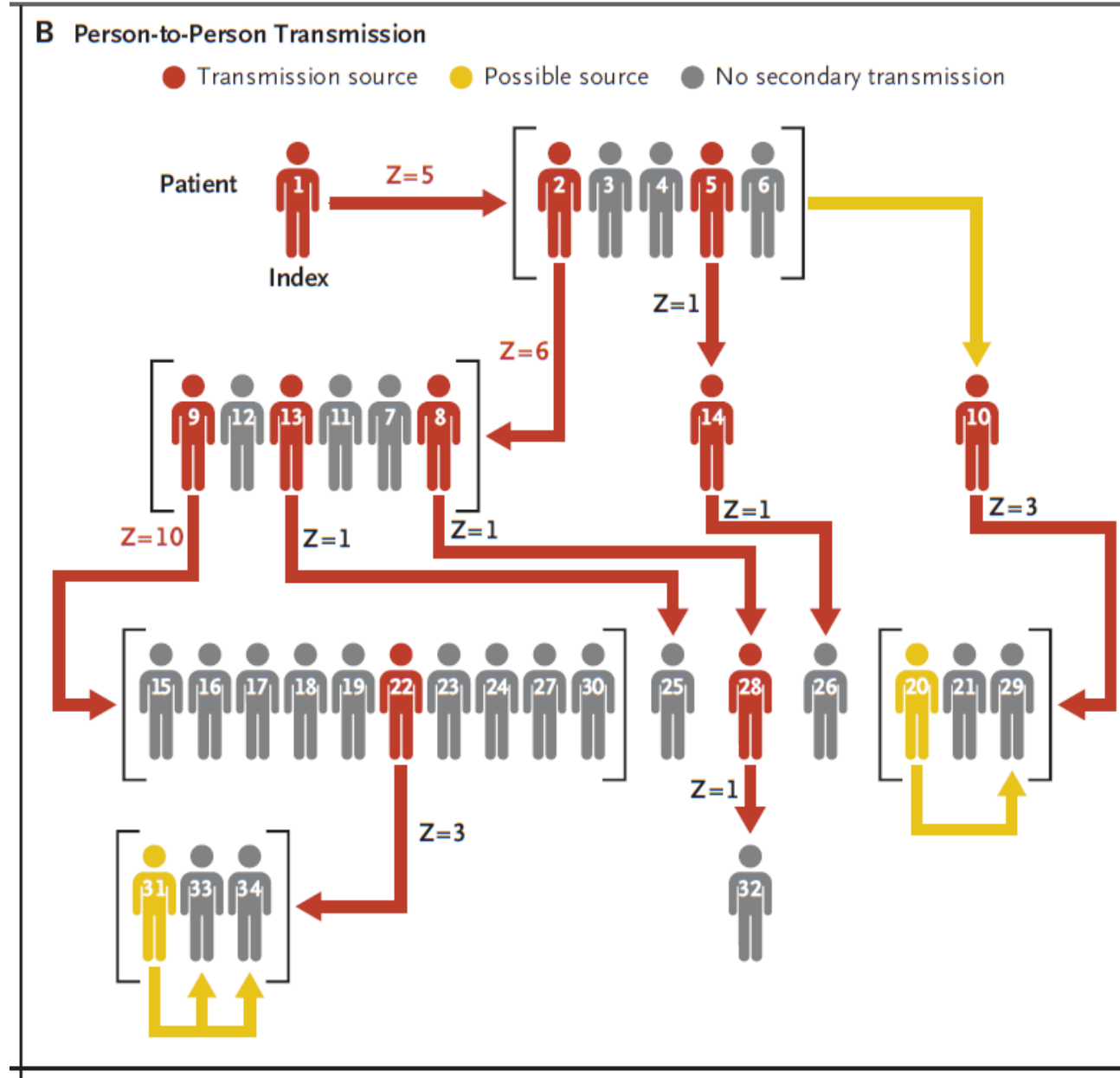
ABSTRACT

BACKGROUND

From November 2018 through February 2019, person-to-person transmission of Andes virus (ANDV) hantavirus pulmonary syndrome occurred in Chubut Province, Argentina, and resulted in 34 confirmed infections and 11 deaths. Understanding the genomic, epidemiologic, and clinical characteristics of person-to-person transmission of ANDV is crucial to designing effective interventions.

34 casos confirmados
11 fallecen

Brote hantavirus persona a persona Chubut, Argentina

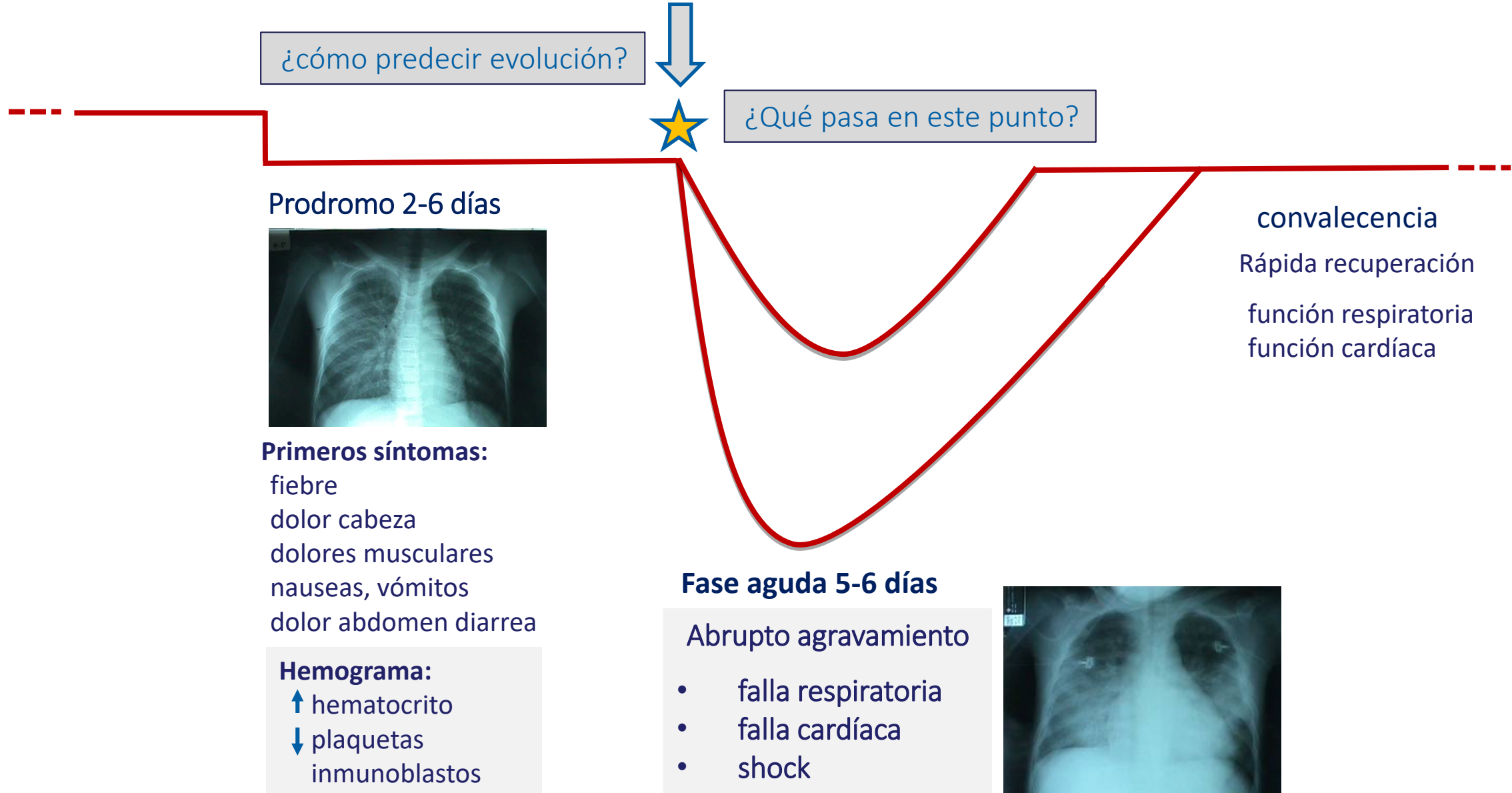


Infección por hantavirus Andes

estos antecedentes indican que tenemos al menos tres situaciones que debemos considerar respecto a exposición...

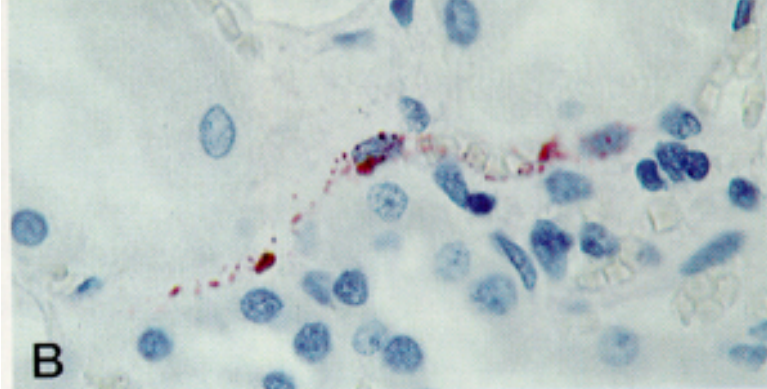
- Exposición en la naturaleza a roedores silvestres
- Exposición de contactos cercanos a caso
- Exposición incidental a caso super-spreader

Evolución clínica infección por hantavirus

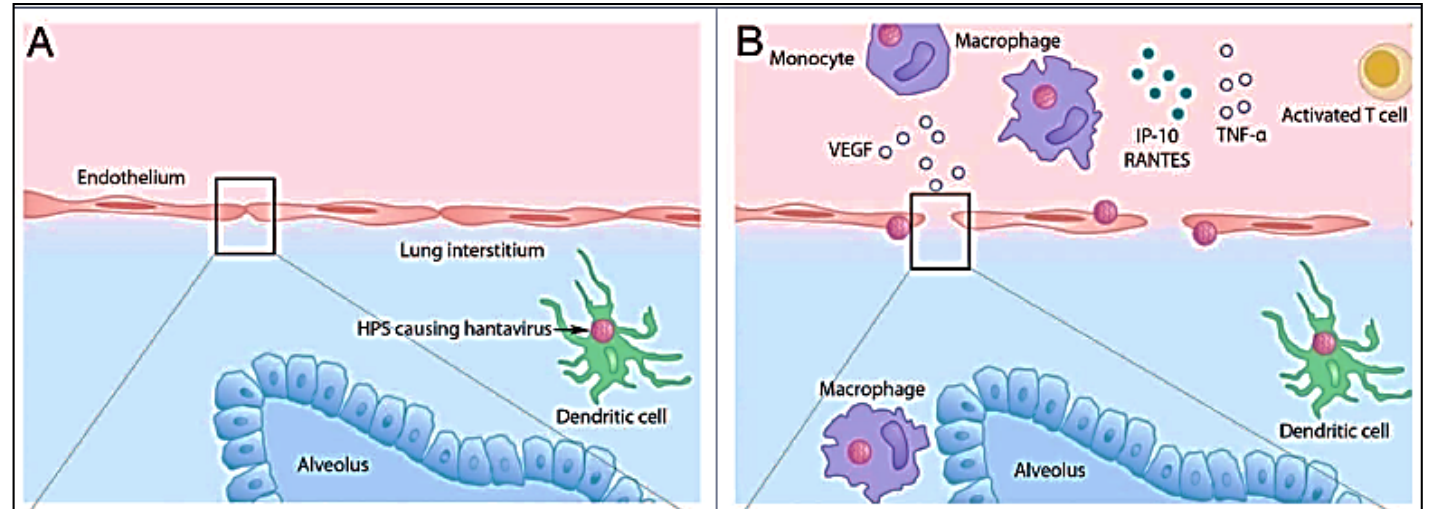


... no hay un daño celular estructural

infección pulmonar



Zaki et al, 1995.



... hay un cambio funcional transitorio

Infección por hantavirus Andes

marcadores orientadores de pronóstico en Chile:

Plaquetas asociadas a progresión



2019



Article

Platelet Count in Patients with Mild Disease at Admission is Associated with Progression to Severe Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome

René López ^{1,2}, Cecilia Vial ³, Jerónimo Graf ^{1,2}, Mario Calvo ⁴, Marcela Ferrés ⁵, Gregory Mertz ⁶, Analía Cuiza ³, Begonia Agüero ², Dante Aguilera ², Diego Araya ², Ignacia Pailamilla ², Flavia Paratori ², Víctor Torres-Torres ², Pablo A Vial ^{2,7,*} and Hantavirus Study Group in Chile

Table 4. 2 × 2 contingency table for progression to moderate/severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) of Andes orthohantavirus (ANDV) mild disease cases at admission versus a platelet count threshold of 115 K/mm³ at admission.

		Disease during Hospital Stay		Total
		Progression	Non-Progression	
Platelets	<115K	14	18	32
	>115K	0	8	8
		14	26	40

On the other hand, patients with a platelet count lower than 40K have a significantly higher probability to progress to moderate/severe disease, with an OR = 70 (4–1362), $p = 0.005$.

Proteinuria asociada a mortalidad

2021

International Journal of Infectious Diseases 110 (2021) 466–468



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Proteinuria in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: A Frequent Finding Linked To Mortality

René López ^{a,b}, Mauricio Espinoza ^{a,b}, Jerónimo Graf ^{a,b}, Gregory Mertz ^c, Marcela Ferrés ^d, Mario Calvo ^e, Cecilia Vial ^f, Pablo A. Vial ^{f,g,*}, Hantavirus Study Group in Chile

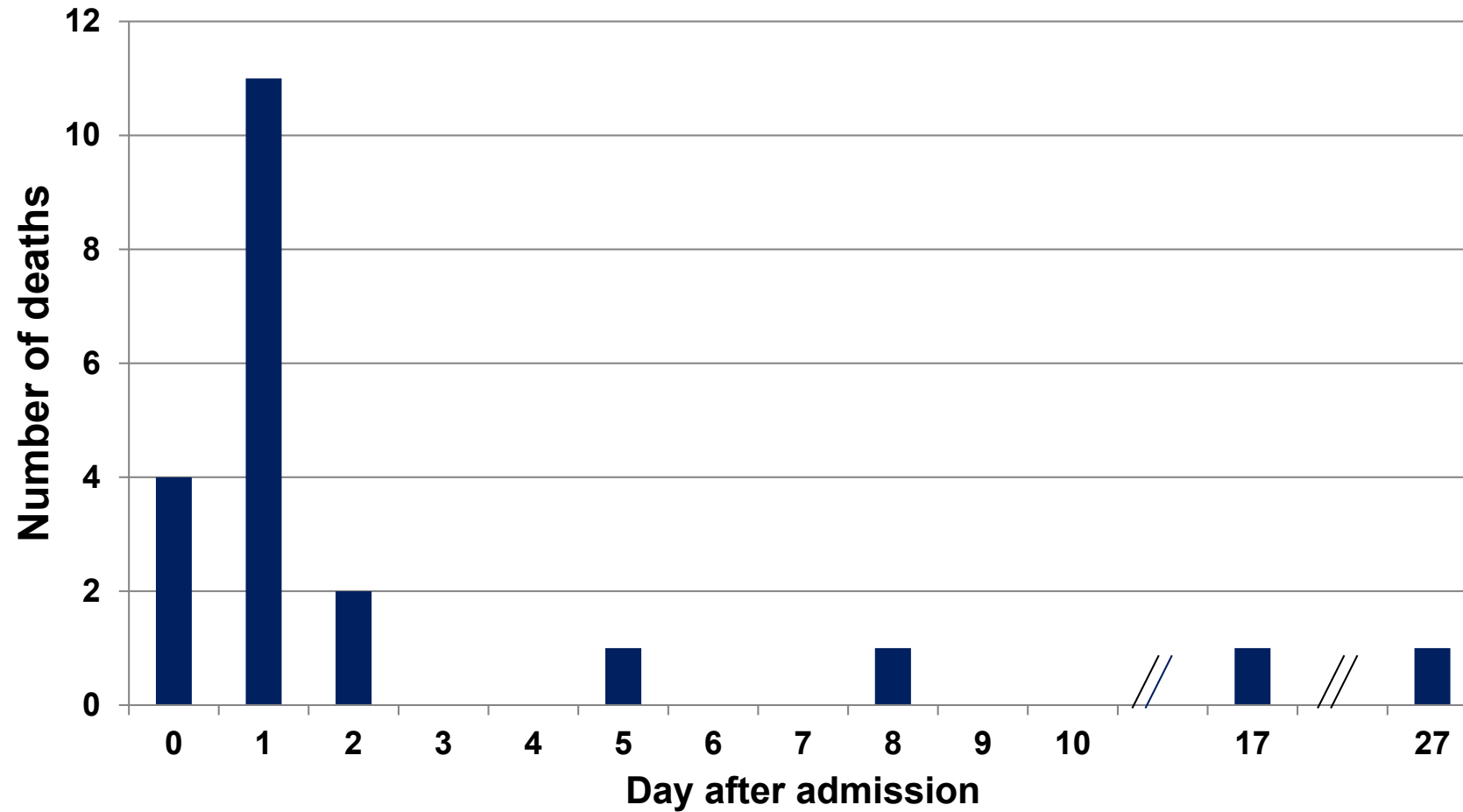


Results: The database involved 175 patients, 95 of them had a measurement of urine protein at the time of hospital admission. They were mainly male (71%) and the median age was 35 [22–47] years. Median duration of the febrile prodromal time was 5 [4–7] days. Hospital length of stay and hospital mortality rate were 10 [7–14] days and 21.1%, respectively. Seventy-three patients (77%) were identified with proteinuria at admission, which was associated with increased mortality rate (26% versus 5%, $p=0.036$) and the relative risk was 1.3 [1.1–1.6], $p=0.002$.

Conclusions: Proteinuria is a frequent finding in patients with HCPS, which is associated with a higher mortality rate.

Number of deaths by day after admission with HCPS

Report on 100 cases with 21 deaths - Chile



Diagnóstico infección hantavirus

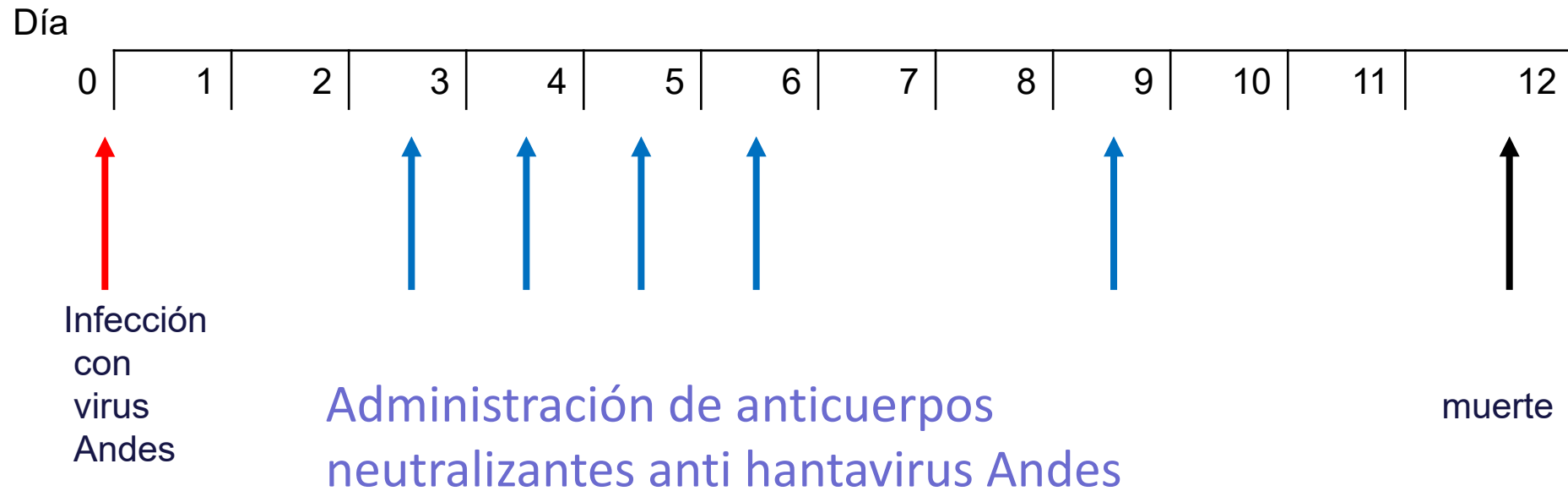
- Detección de Ac IgM e IgG:
 - Aparición de IgM es tardía en fase prodrómica
 - ELISA
 - Test rápido falsos + si se ha guardado en refrigerador o sangre congelada
- RT-PCR: Sangre o tejidos.
 - Precoz
 - Cuantificación genoma viral
- Técnicas inmunohistoquímicas: tejidos



Intervenciones terapéuticas posibles en SCPH

- **Ribavirin (antiviral)**
- **Methylprednisolone (anti-inflamatorio e inmunomodulador)**
- **ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)**
- **Anticuerpos Neutralizantes (Nab)**
(plasma inmune – anticuerpos poli o monoclonales)

Efecto de la administración de anticuerpos neutralizantes Andes virus/modelo hamster Sirio



Efecto de la administración de anticuerpos neutralizantes Andes virus/modelo hamster Sirio

Días post-infección	Muertes	Protección %
Controles	8/8	0
3	1/8	88
4	0/4	100
5	0/4	100
6	5/8	38
9	3/4	25

Custer, Journal of Virology, 2003;18: 9894-9905.

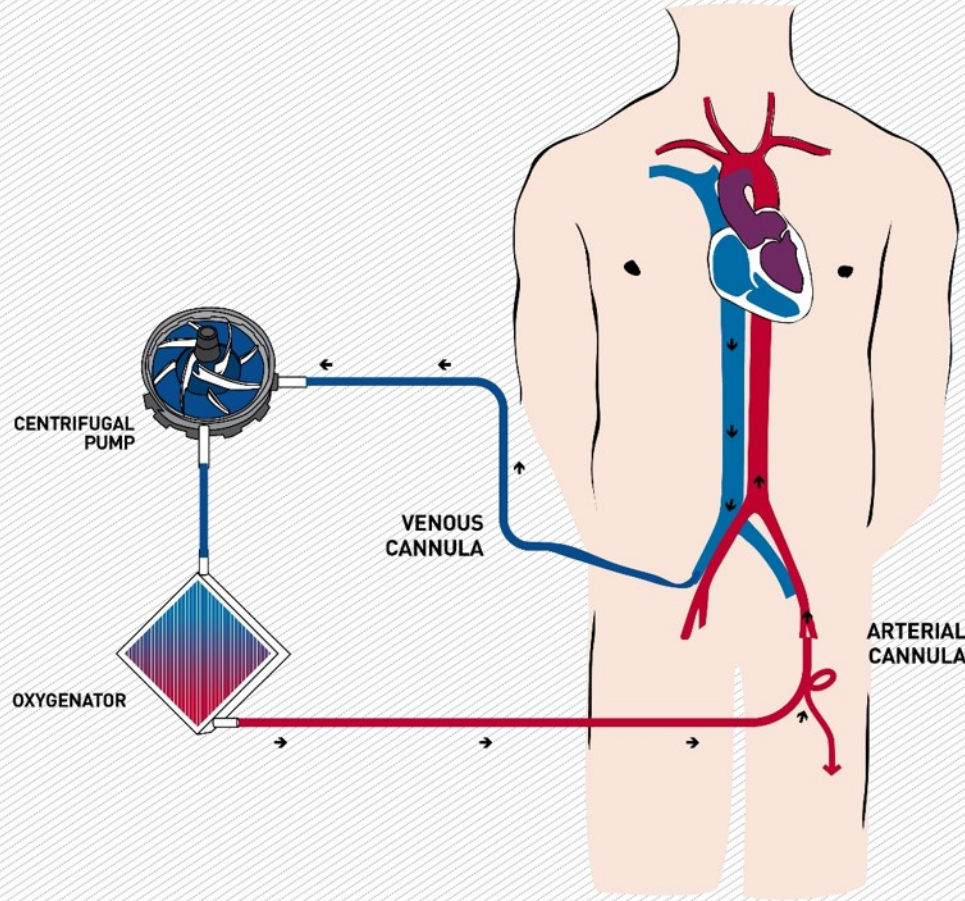
Estudio Clinico abierto sin grupo placebo

Plasma Inmune

CASOS TRATADOS vs. NOTRATADOS

	Tratados	No tratados					
	Sitios estudio* 2008-2012	Chile 2008-2012	<i>p</i>	OR (95% CI)	Mismos sitios* 2005-2012	<i>p</i>	OR (95% CI)
MUERTES	4	63			18		
TOTAL	29	199			66		
Letalidad (%)	14%	32%	0.049	0.34 (0.12-0.99)	27%	0.15	0.41 (0.13-1.34)

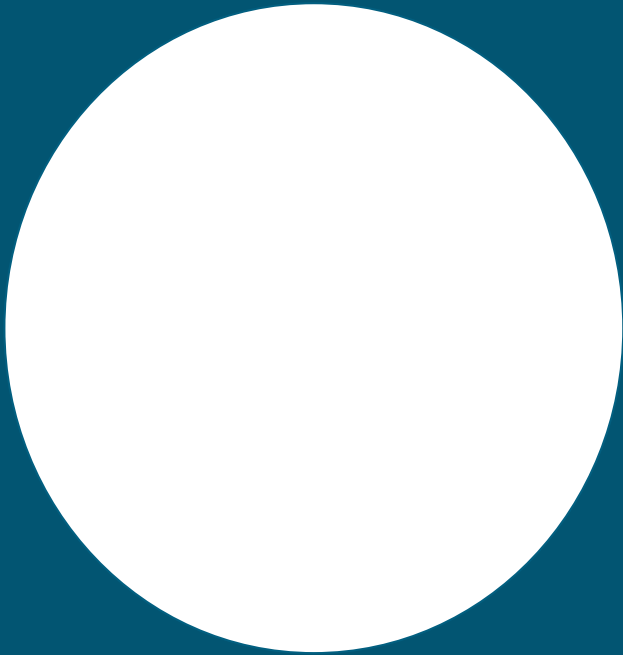
Oxigenación por Membrana Extra Corporea **ECMO**: veno venoso (oxigenación) veno arterial (bomba)



La experiencia con uso de ECMO veno-arterial indica que se logra un 80 % de sobrevivencia en pacientes con indicadores de pronóstico fatal

Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus:

lo logrado y lo que falta

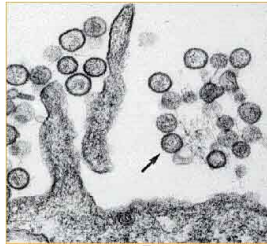


Siguiendo los pasos del **virus** ...

Medidas no farmaco
vacuna



transmisión



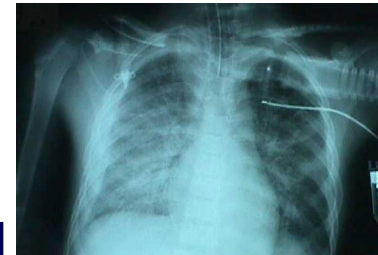
Dg precoz



¿porqué?



enfermedad



alternativas



tratamiento

Período incubación



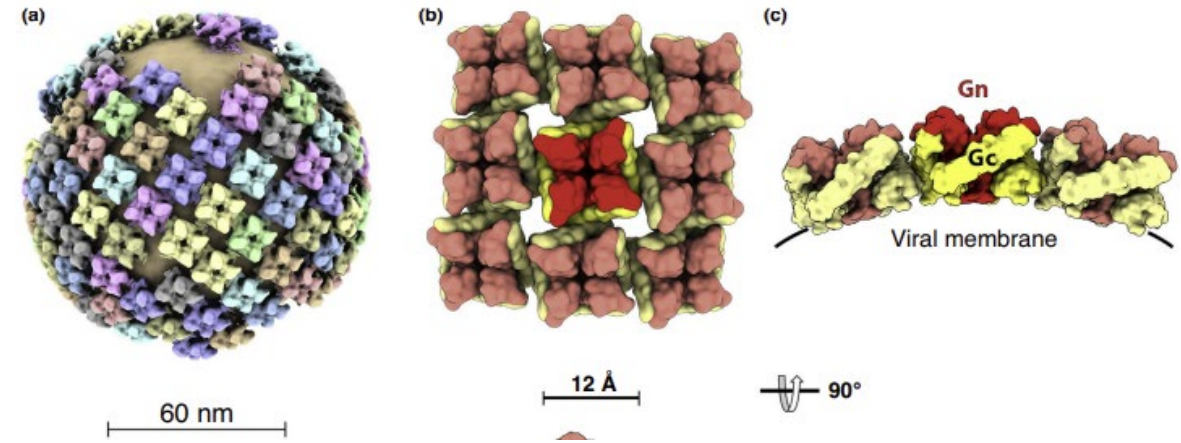
factores de riesgo

Reservorio



Vacuna

Las estructuras y epítopes que producen respuesta neutralizante protectora están bien caracterizadas



En Asia se utiliza a) vacuna en base a virus Hantaan inactivado con formalina (Corea del Sur, Hantavax[®]) y b) vacuna bivalente con virus Hantan y Seoul inactivado en áreas endémicas en China (se administran aprox 2 millones de dosis al año).

No hay vacunas disponibles para hantavirus aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) ni por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Se encuentran en desarrollo vacunas en base a proteínas recombinantes, *viral like particles* (VLP), y vacunas en base a ácidos nucleicos. Las que se encuentran en etapas avanzadas en ensayos clínicos corresponden a vacunas ADN para HTNV, Puumala y ANDV.

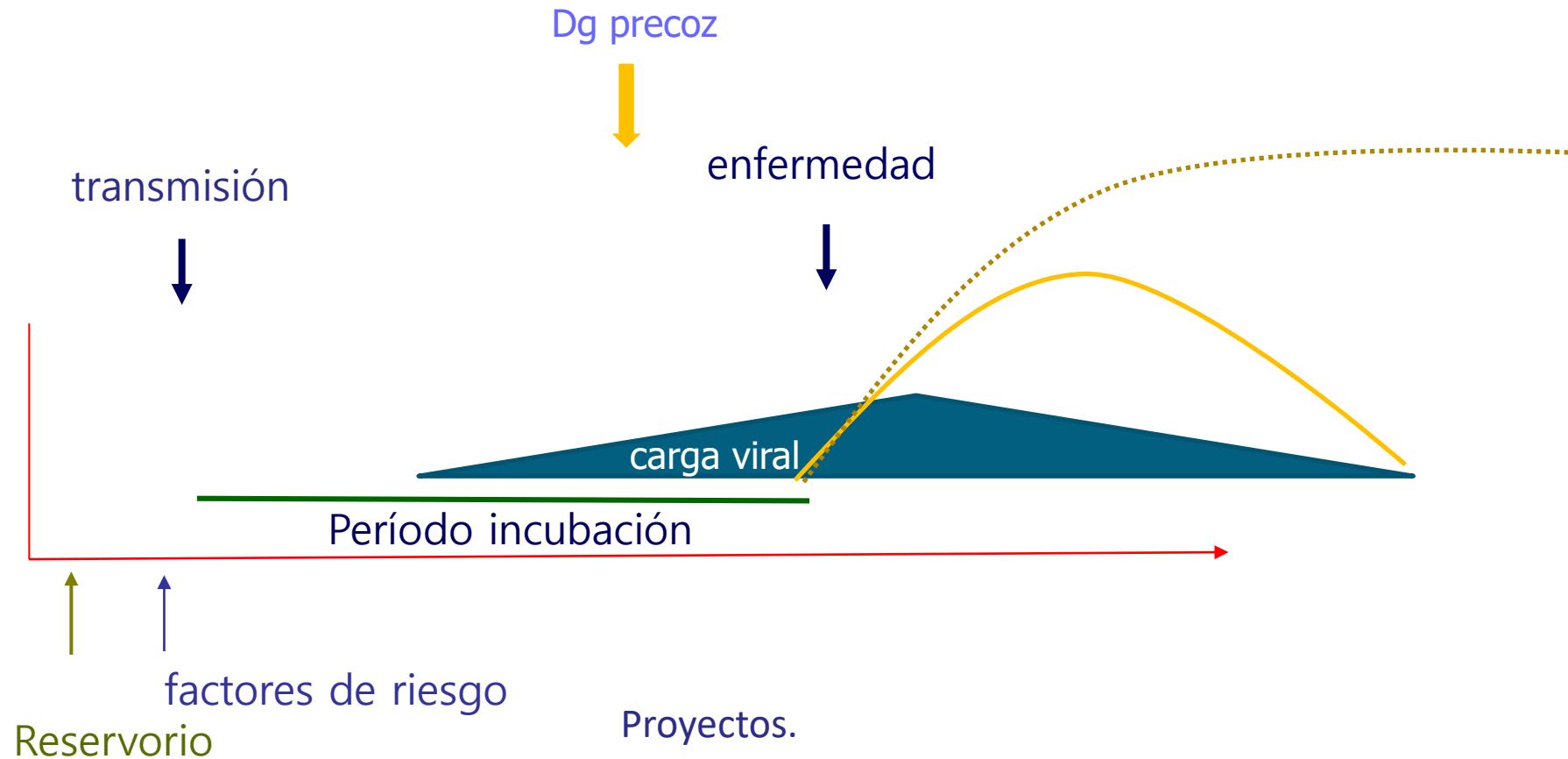
Diagnóstico precoz

Objetivo: mejorar oportunidad del diagnóstico

- Capacitación permanente para sospecha clínica
- Conectividad de comunidades
- Prueba de diagnóstico “point of care”
RT-Lamp (?) serología (?)



Hantavirus: carga viral y desarrollo de anticuerpos



Proyectos.

- Optimización test diagnóstico “point of care” y política pública
- Desarrollo de protocolos de intervención y ensayos clínicos en diagnóstico fase incubación o prodrómica



Intervenciones terapéuticas posibles en SCPH

- **Ribavirin (antiviral)**
- **Methylprednisolone (anti-inflamatorio e inmunomodulador)**
- **ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)**
- **Anticuerpos Neutralizantes (Nab)**
(plasma inmune – anticuerpos poli o monoclonales)

Antc. Neutralizantes producto estandarizado

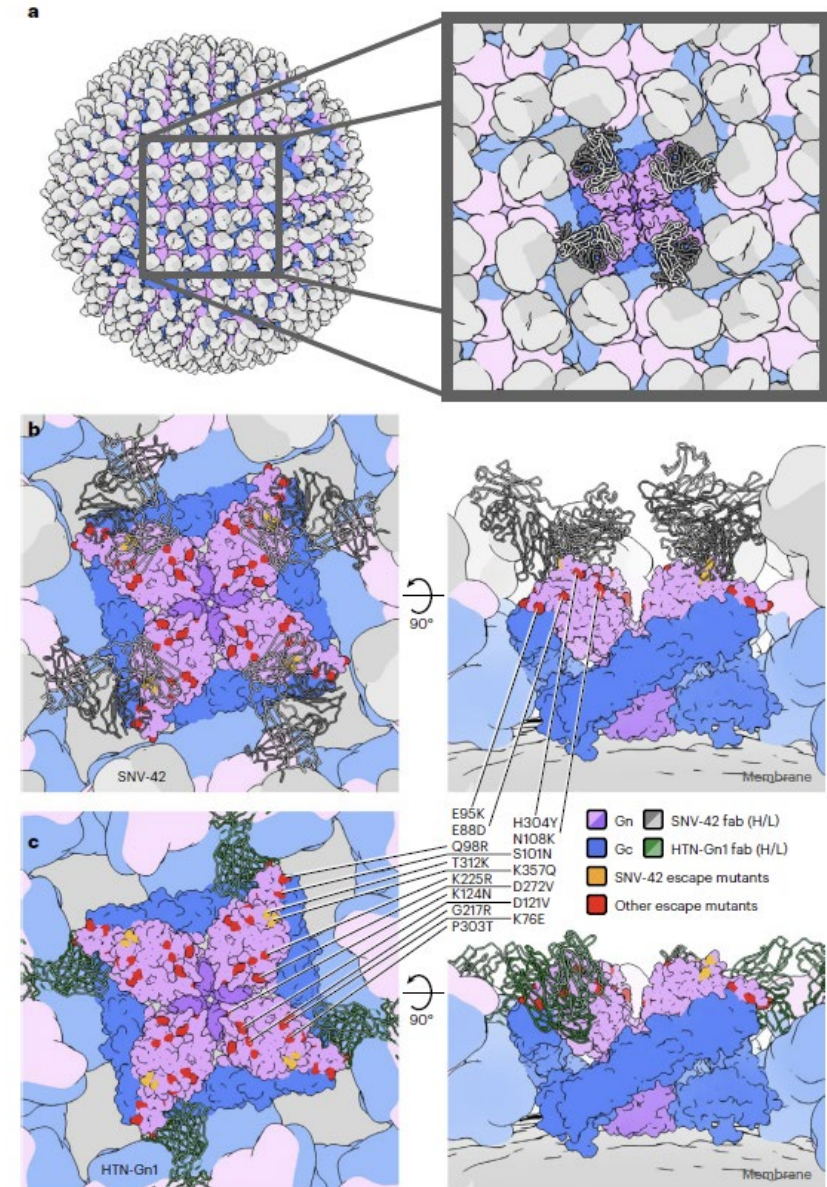
Antc neutralizantes monoclonales

Antagonistas VEGF: alfibercept, ranibizumab, bevacizumab

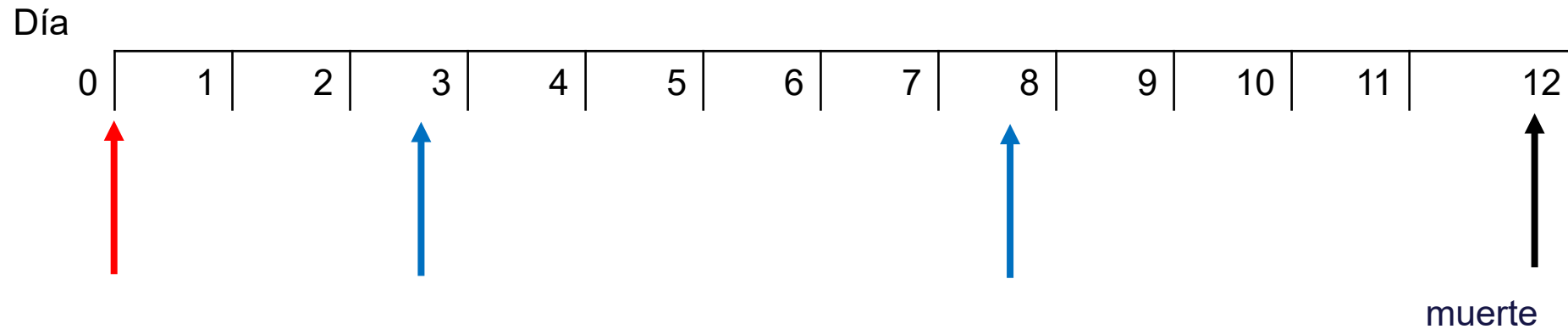
Antagonistas Bradikinin: Icatibant

Anticuerpos monoclonales humanos anti hantavirus

- Efecto se basa en neutralización del virus
- Debe tener alta afinidad por el virus
- Idealmente amplio espectro especies de hantavirus
- Más eficaces para prevenir enfermedad con uso precoz



Efecto de la administración de Acs monoclonales en modelo animal Andes virus / model Syrian golden hamster



Infección con virus Andes

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

EMERGING INFECTIONS

Two recombinant human monoclonal antibodies that protect against lethal Andes hantavirus infection in vivo

Jose L. Garrido^{1,2}, Joseph Presscott^{3,4}, Mario Calvo⁵, Felipe Bravo^{1,2}, Raymond Alvarez², Alexis Salas⁶, Raul Riquelme⁷, Maria L. Rioseco⁷, Brandi N. Williamson⁸, Elaine Haddock⁸, Heinz Feldmann⁸, Maria I. Barria^{1*}

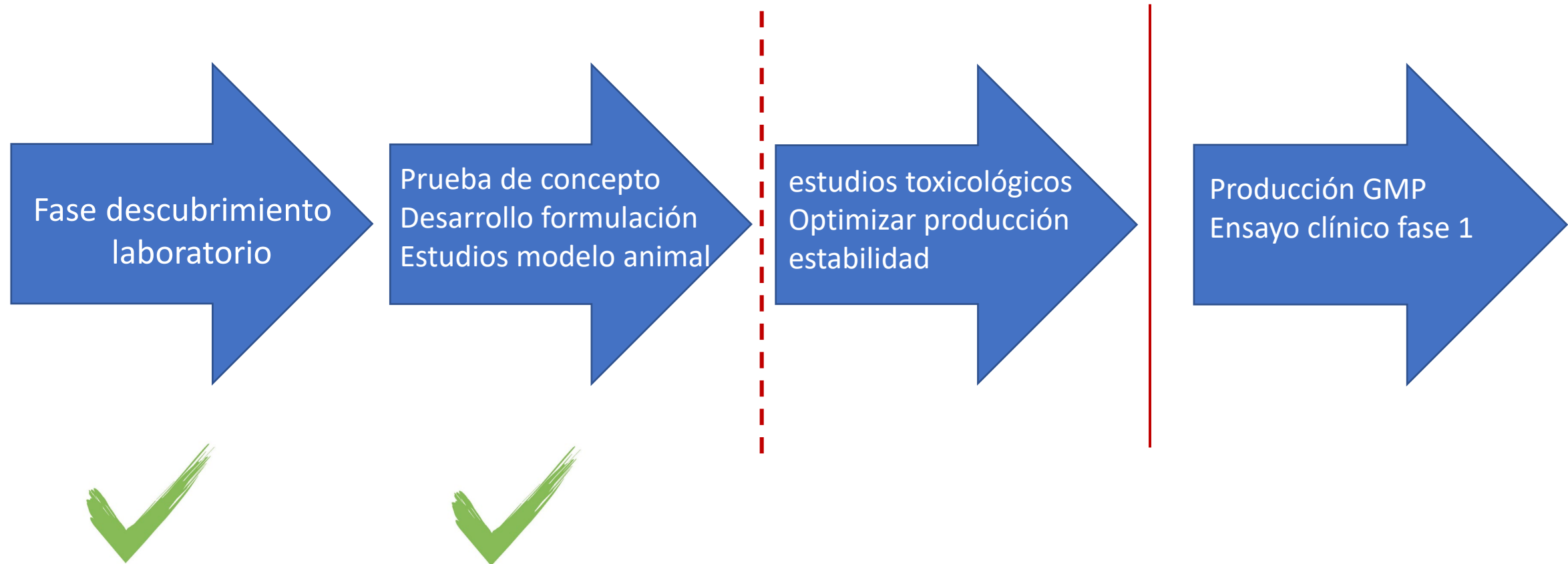
Andes hantavirus (ANDV) is an etiologic agent of hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS), a severe disease characterized by fever, headache, and gastrointestinal symptoms that may progress to hypotension, pulmonary failure, and cardiac shock that results in a 25 to 40% case-fatality rate. Currently, there is no specific treatment vaccine; however, several studies have shown that the generation of neutralizing antibody (Ab) responses strongly correlates with survival from HCPS in humans. In this study, we screened 27 ANDV convalescent HCPS sera for their capacity to bind and neutralize ANDV in vitro. One patient who showed high neutralizing titer

Sci Transl Med. 2022 March 16; 14(636): eab15399. doi:10.1126/scitranslmed.abl5399.

Human antibody recognizing a quaternary epitope in the Puumala virus glycoprotein provides broad protection against orthohantaviruses

Eva Mittler^{1,†}, Anna Z. Wec^{2,†,‡}, Janne Tynell^{3,8,†}, Pablo Guardado-Calvo⁴, Julia Wigren-Byström³, Laura C. Polanco¹, Cecilia M. O'Brien^{5,11}, Megan M. Slough¹, Dafna M. Abelson⁶, Alexandra Serris⁴, Mrunal Sakharkar², Gerard Pehau-Arnaudet⁴, Russell R. Bakken⁵, James C. Geoghegan², Rohit K. Jangra^{1,§}, Markus Keller⁷, Larry Zeitlin⁶, Olli Vapalahti^{8,9}, Rainer G. Ulrich^{7,13}, Zachary A. Bornholdt⁶, Clas Ahlm³, Felix A. Rey⁴, John M. Dye⁵, Steven B. Bradfute¹⁰, Tomas Strandin^{8,*}, Andrew S. Herbert^{5,11,*}, Mattias N.E. Forsell^{3,*}, Laura M. Walker^{2,12,*}, Kartik Chandran^{1,*}

Síntesis hoja de ruta monoclonal anti hantavirus



Equipo colaboradores a lo largo de Chile



Financiamiento: Fondecyt, Fonis, NIH grant, Fogarty, UNM

Equipo colaboradores Programa Hantavirus y Zoonosis





Gracias...





Programa Hantavirus: ecología y enfermedad en Chile

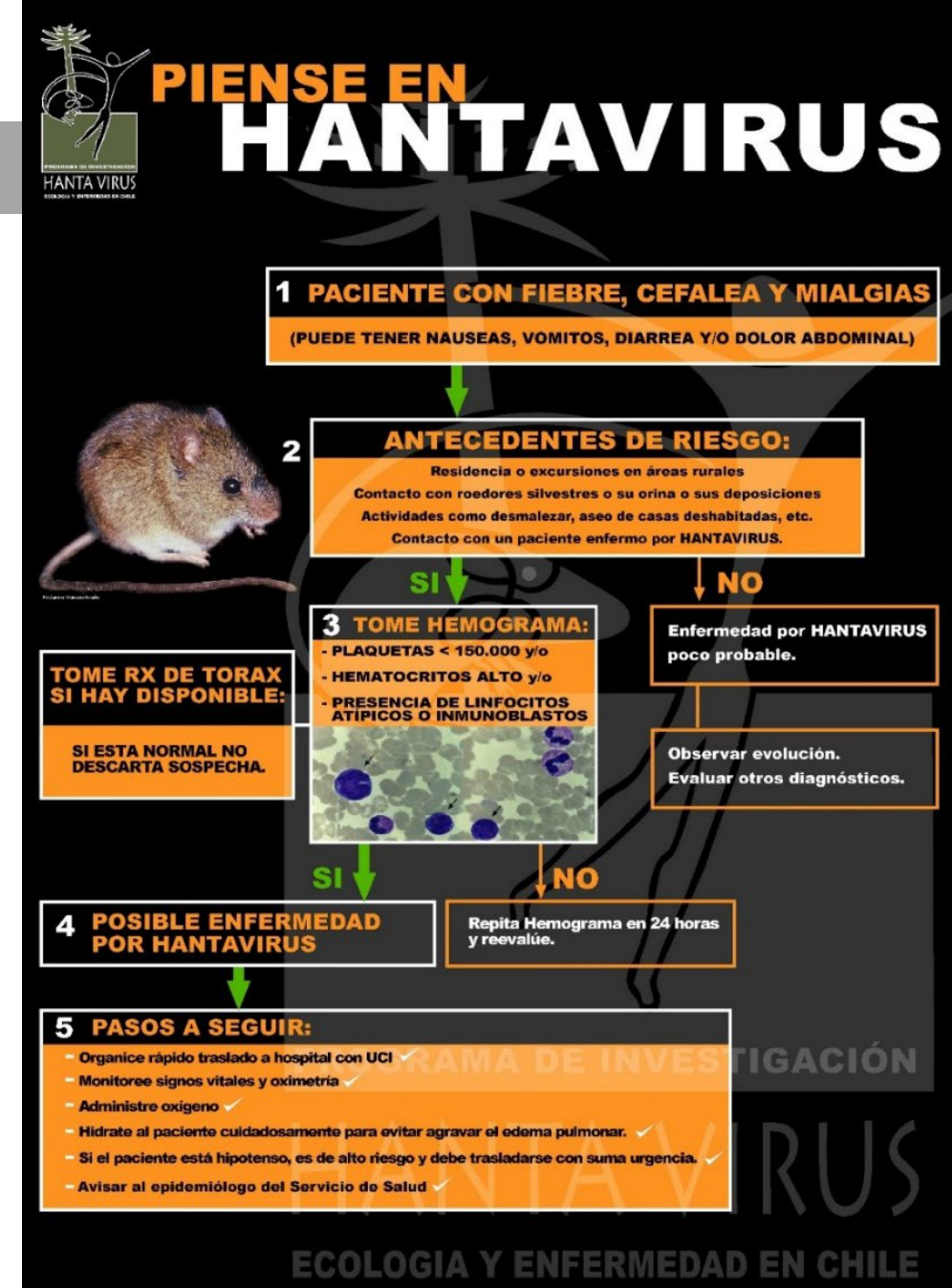
ASPECTOS EN QUE SE HAN FOCALIZADO LOS ESTUDIOS DE
INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN DEL PROGRAMA HANTAVIRUS:
ECOLOGÍA Y ENFERMEDAD EN CHILE



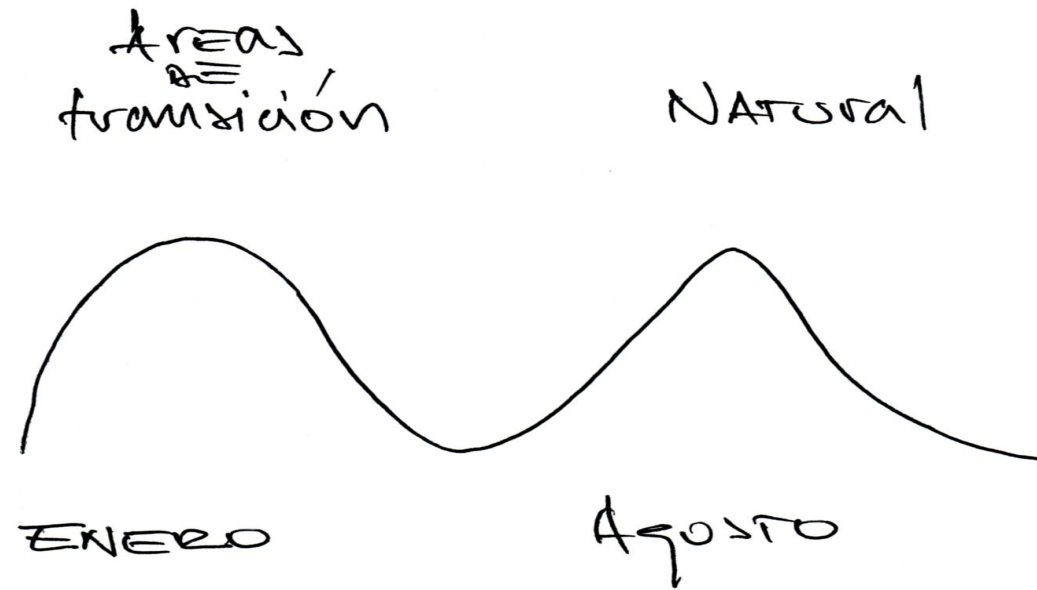
- 52 publicaciones científicas
- 10 capítulos de libro
- Libro Manejo Hantavirus 2004
- Guías MINSAL 2007 – 2013
- Capacitación:
 - nacional: 21 profesionales
 - diagnóstico
 - biología molecular
 - bioética
 - ECMO
 - estudios clínicos
 - internacional 24 profesionales
 - ciencias ambientales
 - biología roedores
 - virología molecular
 - paciente crítico y ECMO
 - bioética y epidemiología
- 3 PhD y 5 post doc en USA

ALERTA PERMANENTE

- El hantavirus es una endemia móvil en el país
- Casos se presentan entre septiembre y abril
- Estudios de patogenia en curso para blancos terapéuticos
- Se requiere disponer de diagnóstico rápido “point of care”
- Diagnóstico precoz permitiría intervenciones efectivas
- Clínicamente enfermedad bien caracterizada
- Éxito del tratamiento de soporte requiere anticipación
- Uso de plasma o anticuerpos monoclonales en evaluación

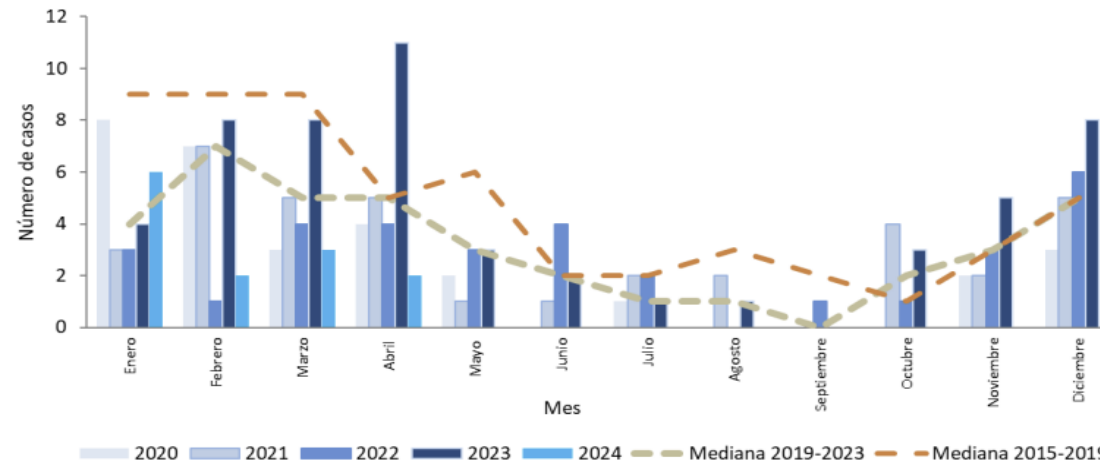


Dinámica poblaciones *O. longicaudatus* durante el año, Chile



R. Murua, Com. personal

Figura 2. Número de casos de hantavirus, según mes de inicio de síntomas, Chile 2020-2024*



(*) Datos provisorios al 30 de abril de 2024.

Fuentes: Departamento de Epidemiología - Ministerio de Salud de Chile

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

infección por hantavirus en Chile

- Neumonía bacteriana
- Leptospirosis
- Influenza grave
- Sepsis grave
- Dengue
- Endocarditis con IC
- Fiebre tifoidea
- Abdomen agudo

etnia europea o tipo de residencia urbana: son factores de riesgo enfermedad grave

Variable		Leve		Grave		Valor p
		N	%	N	%	
Sexo	Femenino	24	51,1	23	48,9	0,378
	Masculino	51	55,4	41	44,6	
Etnia	Europea	56	48,3	60	51,7	0,002
	Amerindia	19	82,6	4	17,4	
Edad (media, DE)		37,8 (15,4)		37,0 (14,8)		0,777
Región de exposición	Centro-Sur (VI,VII,VIII,XIII)	16	42	22	58	0,668
	Sur 1 (IX)	10	48	11	52	
	Sur 2 (X, XIV)	15	58	11	42	
	Extremo Sur (XI)	7	47	8	53	
	Sin dato	26	67	13	33	
Tipo de residencia	Urbano	17	38,6	27	61,4	0,013
	Rural/Marginal Urbana	53	60,9	34	39,1	
	Sin dato	5	62,5	3	37,5	
Tipo de exposición	Peridomiciliar	14	46,7	16	53,3	0,258
	Laboral	26	57,8	19	42,2	
	Recreacional	12	38,7	19	61,3	
	Sin dato	23	69,7	10	30,3	
Clasificación del lugar	Urbano	3	42,9	4	57,1	0,521
de exposición	Rural/Marginal Urbano	49	49,5	50	50,5	
	Sin dato	23	69,7	10	30,3	

Regresión logística:

Variable	B	Error estándar	Valor p	OR	IC 95%	
					Inf	Sup
Etnia	1,627	0,581	0,005	5,1	1,631	15,882
Tipo de residencia	0,907	0,38	0,017	2,5	1,176	5,21