Acceso Abierto

Hantavirus

Trasponiendo su propia frontera

Osvaldo F. Teglia [1]

[1] Médico Especialista en Clínica Médica y Enfermedades Infecciosas
Infectólogo del Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR)
Profesor Asociado de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral, Pilar, BA

Instituto Cardiovascular de Rosario - Bv. Oroño 450, (2000) Rosario, Argentina.

Correspondencia a: oteglia-ext@austral.edu.ar

Fecha de recepción: 19/9/2026
Fecha de aceptación: 01/10/2026
Fecha de publicación: 06/10/2026

Citación sugerida: Teglia OF. Hantavirus. Trasponiendo su propia frontera. Anuario (Fund. Dr. J. R. Villavicencio) 2027;34.
Disponible en: https://villavicencio.org.ar/anuario/34/hantavirus-trasponiendo-su.pdf. ARK: https://id.caicyt.gov.ar/ark:/s2796762x/wuktm2l6q

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es), esto permite que Ud. lo comparta, lo copie y lo redistribuya, sin propósitos comerciales, siempre que se cite correctamente el trabajo original. Si crea un nuevo material con él, no podrá distribuir el material modificado.

Resumen

La Patagonia ha sido durante mucho tiempo el epicentro endémico del ortohantavirus andino (ANDV), y su reservorio exclusivo, la rata arrocera de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*). Se han documentado tasas de infección crónica en roedores muy altas, del 5 al 15 %. Dicha infestación y la eliminación asintomática del virus por los roedores persistentemente en orina, saliva y secreciones respiratorias; han transformando a las posibilidades de infección al hombre en infinitas. La deforestación progresiva y los ciclos de sequía patagónicos comprimieron el hábitat de los roedores, impulsándolos a incursiones peridomésticas y acercándolos a la proximidad de asentamientos humanos. Se presume que una alteración ecológica precedió al brote de hantavirus autóctono de El Bolsón en 1996. Este y otros brotes de Hantavirus son analizados en el artículo. Tierra del Fuego; desde cuyo puerto de Ushuaia partió el crucero MV Hondius; ámbito del reciente brote de hantavirus en ultramar, no tenía registrada circulación autóctona de ANDV ni documentación de reservorios. El Instituto ANLIS/Malbrán investigó activamente si la Isla Grande constituía un reservorio viral competente. La revisión expone con minuciosidad

HANTAVIRUS. BEYOND ITS OWN BOUNDARIES

Abstract

Patagonia has long been the endemic epicenter of Andes orthohantavirus (ANDV) and its exclusive reservoir is the long-tailed pygmy rice rat (*Oligoryzomys longicaudatus*). Very high chronic infection rates, ranging from 5% to 15%, have been documented in rodents. This prevalence, combined with the persistent asymptomatic shedding of the virus by rodents in urine, saliva, and respiratory secretions, has made the potential for human infection virtually limitless. Progressive deforestation and Patagonian drought cycles have compressed the rodents' habitat, driving them into peridomestic areas and bringing them closer to human settlements. It is presumed that an ecological disturbance preceded the 1996 autochthonous hantavirus outbreak in El Bolsón. This and other hantavirus outbreaks are analyzed in the article. Tierra del Fuego—the region where the cruise ship MV Hondius (associated with a recent offshore hantavirus outbreak) departed from the port of Ushuaia—had no recorded autochthonous circulation of ANDV nor documented presence of reservoirs.

sobre tales hallazgos, que representaron una expansión hacia el sur de la frontera de transmisión del hantavirus, con implicancias directas para la vigilancia internacional. Se podría afirmar que el hantavirus expandió su frontera y llegó así a los confines del mundo.
Esta revisión abraza el fenómeno del hantavirus en su totalidad: intentando; con el rigor de la literatura, un recorrido analítico que transita con solvencia por la biología del patógeno, la dinámica del contagio, el cuadro clínico y las fronteras terapéuticas. El texto pretende; ojalá así lo logre, que sus lectores encuentren una cartografía integral del hantavirus, articulando con igual pulso y rigor desde su entramado epidemiológico y sus fundamentos patogénicos hasta las manifestaciones clínicas y las encrucijadas de su prevención y tratamiento.

Palabras clave
Hantavirus, Andes virus, brote de neumonitis viral, brote en ultramar.

The ANLIS/Malbrán Institute actively investigated whether *Isla Grande* constituted a competent viral reservoir. This review provides a detailed account of these findings, which represented a southward expansion of the hantavirus transmission border, with direct implications for international surveillance. It could be said that the hantavirus expanded its border, thereby reaching the ends of the earth.
This review encompasses entirely the hantavirus phenomenon, attempting—with academic rigor—an analytical journey that expertly navigates the pathogen's biology, the transmission dynamics, the clinical presentation, and the therapeutic frontiers. The text aims and hopefully succeeds to provide readers with a comprehensive overview of hantavirus, articulating with equal balance and rigor everything from its epidemiological framework and pathogenic mechanisms to its clinical manifestations and the challenges surrounding its prevention and treatment.

Keywords
Hantavirus, Andes virus, viral pneumonitis outbreak, overseas outbreak.

Reservorio y hábitat:

Los hantavirus fueron descubiertos a principios de la década de 1950 por soldados que participaron en la Guerra de Corea. Bautizaron la enfermedad como "Hantaan", debido al cercano río Hantaan, donde se reportaban entonces la mayoría de los casos. Constituyen un grupo de patógenos emergentes, distribuidos globalmente, de la familia *Bunyaviridae*; género *Hantavirus*. Representan una amenaza significativa y emergente para la salud pública mundial, que afecta a más de 200 000 personas cada año en todo el mundo. Estos virus de ARN monocatenario pertenecen a la familia Hantaviridae y son responsables de dos enfermedades febriles agudas en humanos.[1]

Las restricciones geográficas y ecológicas de los roedores dividen estos virus dentro de dos grupos filogenéticamente distintos, uno en Eurasia (viejo mundo) asociado con a la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) y el otro en las Américas (nuevo mundo) asociado con Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH). En Norte y Sur América, los hantavirus asociados al SCPH incluyen genotipos distintos, donde han sido clasificados en grupos denominados "linajes". El primer hantavirus en América; ligado a un brote de enfermedad respiratoria aguda, fue el virus Sin Nombre (SNV); que apareció en el sudoeste de EE.UU. en 1993. Desde entonces, más de 15 variantes de hantavirus se han notificado en todo el hemisferio occidental. A principios de 1985, se demostró circulación de infección por hantavirus en Sudamérica, y un análisis serológico realizado en 1999 en Chile halló títulos de IgG contra hantavirus en un paciente que había estado hospitalizado en 1975.[1-4]

Desde su reconocimiento por primera vez en EE.UU, el SCPH ha incrementado el interés por la ecología de los reservorios, la epidemiología de la enfermedad, como así también la amplitud de la infección y la dinámica virus-huésped en especies de roedores y poblaciones humanas de Sudamérica. Esto permitió la identificación de numerosos casos de SCPH y reservorios del virus

en países como Argentina, Brasil, Uruguay, Bolivia, Chile y Panamá. Asimismo, se han reconocido patrones interesantes desde el punto de vista evolutivo de los roedores en algunas áreas donde han ocurrido brotes de SCPH, las cuales algunas veces no coinciden con las áreas de distribución reconocidas para el roedor reservorio hasta ese momento.

El primer hantavirus asociado a síndrome cardiopulmonar por hantavirus de la región, fue descubierto en 1993 en el Brasil, y la primera caracterización genética de un hantavirus en Sudamérica se realizó en Bolivia en 1995; a través de la descripción del virus Río Mamoré. Más adelante, un brote de SCPH en el sur argentino permitió la determinación genética del virus de los Andes.[2] Desde entonces, cientos de infecciones humanas y un número cada vez más elevado de hantavirus y sus huéspedes reservorios han sido notificados en Argentina, Brasil, Chile, Bolivia, Paraguay, Panamá y Uruguay, con mortalidades que oscilan entre 30 y 70 %.[2] Las formas clínicas de SCPH incluyen desde leves y autolimitadas hasta formas graves con requerimiento de internación en terapia intensiva y de asistencia cardiorrespiratoria. Los antecedentes de transmisión persona a persona y una incidencia mayor de manifestaciones clínicas extrapulmonares han diferenciado la enfermedad en Sudamérica, de la enfermedad clásica descrita por primera vez en EE.UU.[2,3]

El virus Andes (y sus diferentes genotipos o variantes) es la principal especie de hantavirus que causa el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en Argentina. Particularmente en donde fuera descripto inicialmente: la Patagonia argentina. Esta región, ha sido durante mucho tiempo el epicentro endémico de esta variante, también llamado ortohantavirus andino o ANDV (por Andes virus). Su principal reservorio es la rata arrocera pigmea de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*): la misma habita una franja latitudinal continua en el sur de Argentina y Chile. Dentro de la especie virus Andes, se reconocen formalmente al menos 8 linajes o genotipos principales, distribuidos geográficamente en el Cono Sur. Ellos son: Andes Sur o ANDV-South, Andes Buenos Aires (ANDV-BA), Andes Lechiguanas (ANDV-Lec), Andes Central Plata (ANDV-Plata), Andes Orán (ANDV-Orán), Andes Bermejo (ANDV-Bermejo), Andes Juquitiba,y Andes Araucaria. Cada linaje viral suele estar altamente adaptado a una especie concreta de roedor (principalmente del género Oligoryzomys), y se circunscribe a una zona geográfica en particular.

Los roedores eliminan el virus en forma asintomática durante largos períodos de tiempo.[4,5] Pueden permanecer infectados, eliminado virus, durante toda su vida. La mayor carga de eliminación viral y viremia ocurre durante las primeras 2 a 8 semanas tras contagiarse (fase aguda). Durante esta etapa eliminan grandes concentraciones de virus a través de la orina, heces y saliva. Esta expulsión del virus por el roedor se constituye en la principal fuente de infección al ser humano. Estudios epidemiológicos longitudinales, que incluyeron captura de roedores, han documentado diferencias notables en las tasas de infección asintomática del virus entre los mismos, que oscilan entre el 1 % y más del 40 %.[2] A diferencia de otros virus transmitidos por roedores (como los *Arenavirus*), donde la transmisión transplacentaria a las crías es la norma, los estudios epidemiológicos y de campo muestran que en los hantavirus la vía de contagio en el reservorio no es vertical.

La transmisión viral entre roedores ocurre principalmente por vía horizontal del hantavirus a través de mordeduras, u otras agresiones que impliquen contacto con saliva cargada de virus y exposición a secreciones/excreciones (orina, heces o aerosoles).[6] La saliva contamina los alimentos compartidos o es fuente de inoculación mediante mordeduras durante enfrentamientos entre ellos; juega así, un rol importante en la trasmisión dentro de la especie. Tras el contacto con el virus, el roedor desarrolla una infección persistente y asintomática y excreta el virus durante un tiempo variable según la especie; que puede durar toda su vida. Una vez fuera del huésped, el virus puede permanecer viable en las heces secas durante aproximadamente 2 semanas. En este contexto de transmisión, los ratones recién nacidos se infectan de sus madres principalmente por transmisión horizontal (después del nacimiento). La transmisión vertical (de madre a cría durante el embarazo o la lactancia), aunque teóricamente posible, se considera en la literatura inexistente o de muy baja probabilidad.[6]

El hantavirus hace del pequeño roedor su cofre; un refugio silencioso donde duerme, perpetuándose entre los matorrales a la espera de su oportunidad para acechar al hombre. Este ciclo implica una transmisión sostenible que eterniza la infección asintomática entre la población de roedores reservorios, y genera un nicho ecológico favorable que va a garantizar la infección hacia los seres humanos.

Es fundamental destacar que la deforestación progresiva y los ciclos de sequía patagónica han comprimido el hábitat de los roedores, impulsando su incursión peridoméstica y su proximidad a los asentamientos humanos, lo que conlleva mayores chances de contacto e

infecciones a las personas.[7] Comprenderemos, más adelante, como el clima, redibujando a la naturaleza, ha ido ofreciendo un escenario fértil para el despertar del hantavirus y probablemente expandir sus fronteras.

Sospecha clínica y diagnóstico:

Tras un período de incubación promedio de aproximadamente 18 días – pero que puede llegar hasta los 45 días - la infección humana por ANDV puede dar lugar a un espectro muy variado de enfermedad. Desde una enfermedad subclínica o leve, con síntomas iniciales inespecíficos que incluyen fiebre, mialgia y cefalea, dolor abdominal, náuseas y vomitos hasta un síndrome cardiopulmonar, con compromiso grave de los pulmones y el corazón, los dos órganos principalmente afectados. No obstante, entre las personas que se infectan con la cepa hantavirus Andes (*Andes orthohantavirus*), la gran mayoría — estimada en torno al 80% o más— llega a desarrollar el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH). Los estudios de seroprevalencia; que se realizan buscando anticuerpos IgG en contactos de pacientes o en poblaciones de zonas endémicas, muestran que la tasa de infección asintomática o subclínica es relativamente baja en el ser humano (aproximadamente entre un 5% y un 15%). El inicio rápido de edema pulmonar; debido al aumento de la permeabilidad vascular o fuga microvascular, suele ser característico, y lamentablemente puede ir seguido de choque cardiogénico y muerte entre el 20 al 50 % de los casos notificados.[2]

El período de incubación de la enfermedad varía de 7 a 49 días, y la mayoría de los casos se presentan entre 2 y 4 semanas después de la exposición. El curso clínico del SCPH evoluciona a través de cuatro fases: una fase febril prodrómica con una duración media de 6 días (rango de 3 a 15), seguida de las fases cardiopulmonar, diurética y de convalecencia.[8,9] El paciente presenta inicialmente fiebre súbita, pudiendo semejarse a un cuadro gripal, pero sin tos ni catarro. La ausencia de síntomas de las vías respiratorias superiores durante el pródromo, junto con un rápido deterioro hemodinámico, distingue el SCPH de la neumonía adquirida en la comunidad.[8,10] A medida que evoluciona, la enfermedad produce dificultad respiratoria. La siguiente fase es el síndrome cardiopulmonar por hantavirus, que se caracteriza por una evolución rápida a la insuficiencia cardíaca, con fiebre, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, daño cardíaco, shock, hemorragias internas e insuficiencia respiratoria que puede llevar a la muerte. La mayoría de los pacientes presentarán edema intersticial a las 48 horas del ingreso. Casi dos tercios de los pacientes desarrollarán opacidades bibasales o perihiliares con cierto grado de derrame pleural. El edema pulmonar intersticial difuso bilateral es característico en la radiografía de tórax.

Los hallazgos de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico presuntivo temprano. Particularmente en entornos con recursos limitados; en donde la confirmación serológica se puede demorar y sufrirse por ello retrasos diagnósticos que repercutan en el pronóstico de los enfermos. La combinación de trombocitopenia, neutrofilia, hemoconcentración, presencia de inmunoblastos (>10% del total de leucocitos) en sangre periférica y la ausencia de granulación tóxica en la serie mieloide alcanzan una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 99 % para el denominado “síndrome hemofagocítico por hantavirus (SHC)”.[8,10,11] La elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) es el parámetro anormal más consistentemente, y la hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) está presente en el 90,9% de los pacientes, lo que refleja permeabilidad endotelial e inflamación sistémica.[7-9] Un recuento de plaquetas inferior a 40000 células/mm³ al ingreso en terapia intensiva se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de progresión a SCPH grave y muerte.[9] La presencia de proteinuria en el análisis de orina también se asocia con un peor pronóstico.[11]

El diagnóstico confirmatorio se basa en la detección de anticuerpos IgM específicos contra el hantavirus. en suero de fase aguda mediante un prueba inmunoenzimática (ELISA), o ante un aumento de los títulos de IgG. Los títulos de IgG pueden persistir durante años, y su ausencia en el contexto de una enfermedad fulminante puede indicar un mal pronóstico.[8,10] La RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa) en suero o muestras de sangre coagulada puede dar resultados positivos hasta 7-10 días después del inicio de los síntomas y es especialmente valiosa para la confirmación temprana durante la fase prodrómica.[8,10,11]

La trombocitopenia puede estar presente en el hemograma una vez que se requiere ingreso hospitalario; este marcador ayuda a estadificar la enfermedad y a predecir su progresión. Otros hallazgos de laboratorio críticos incluyen inmunoblastos circulantes, linfocitos atípicos y hematocrito elevado. Una vez que el paciente necesita hospitalización, un frotis de sangre periférica puede mostrar mielocitos, metamielocitos y promielocitos con trombocitopenia grave e hipocapnia. También puede haber hiponatremia junto con un tiempo de tromboplastina parcial activada ligeramente prolongado.

Los principales diagnósticos diferenciales del SCPH incluyen: Sindrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) de otra etiología (sepsis, aspiración, pancreati-

tis), edema agudo de pulmón cardiogénico (insuficiencia cardíaca, IAM), neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (Streptococcus pneumoniae, Legionella, Mycoplasma), neumonitis virales respiratorias (Influenza, COVID-19, VSR) y tromboembolismo pulmonar (TEP). No obstante, este último, si bien puede simular el cuadro de disnea aguda y shock, la radiografía inicial en TEP suele ser normal o presentar hallazgos inespecíficos, sin el infiltrado intersticial masivo difuso y precoz del SCPH. Durante 2025, Argentina confirmó 86 casos de hantavirus con 28 fallecidos, lo que representa una letalidad del 33,6 %, la más alta registrada en años recientes. En los años previos, la letalidad había oscilado entre el 10 % y el 22 %. La mayoría de los casos correspondieron a Buenos Aires (42 casos) y Salta (30 casos); concentrándose en estas provincias la mayoría de los contagios. En cuanto al perfil de los afectados, el 70 % de los casos se concentró en adultos de entre 20 y 50 años, afectando predominantemente al sexo masculino (cerca del 65-70 % de los contagios) debido a mayor exposición a tareas rurales, de limpieza de galpones o actividades al aire libre en zonas endémicas.[13]

Brotes argentinos por Hantavirus:

¿Que enseñanzas dejaron El Bolson, Epujen y el brote en el crucero?

En Argentina, los primeros casos de SCPH fueron identificados retrospectivamente en los años 80'.[7,12] Desde entonces, si bien al virus Andes se lo relaciona con la Patagonia y el sur de Chile, se conoce que circula y es endémico a todo lo largo y lo ancho el país. Según el Ministerio de Salud de la Nación, la Argentina cuenta con cuatro regiones endémicas de hantavirus, en donde circulan distintos genotipos virales asociados al Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH).[13] Ellas son: 1. Región Sur (Patagonia): Provincias: Neuquén, Río Negro, Chubut y Santa Cruz. Genotipo principal: Virus Andes Sur (su reservorio es el ratón colilargo, *Oligoryzomys longicaudatus*). Esta variante patagónica es la única en la que se ha demostrado científicamente la capacidad de transmisión persona a persona (interhumana). 2. Región Centro: Provincias: Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos y Córdoba. Genotipos: Andes Lechiguanas, Andes Buenos Aires, Andes Central Plata. Reservorios: *Oligoryzomys flavescens* y otras especies de roedores silvestres. 3. Región Noroeste (NOA): Provincias: Salta, Jujuy y Tucumán. Genotipos: Andes Orán, Andes Bermejo y Laguna Negra (circulante en la zona chaqueña/yungas). Reservorios: Oligoryzomys chacoensis, *Oligoryzomys longicaudatus*, entre otros. Finalmente 4. Región Noreste (NEA): Provincias: Misiones, Formosa y Chaco. Genotipos: Juquitiba (Andes Juquitiba), es el genotipo característico, cuyo reservorio principal es el ratón colilargo de la selva (*Oligoryzomys nigripes*).

Durante la primavera de 1996, un brote importante de hantavirus se desató en la Patogenia: El SCPH ; una enfermedad que hasta entonces se suponía infrecuente, desencadenó un anatema sin precedentes, cobrándose una víctima tras otra en el trascurso de pocas semanas. El pánico cundió en la pequeña comunidad cordillerana de El Bolsón, Río Negro. El brote culminó con la afectación de 20 personas, provocando la muerte a 11 de ellos, lo que representó una tasa de letalidad del 55 % entre los afectados, una de las más altas reportadas en la literatura. Entre el 22 de septiembre y el 5 de diciembre de 1996, se registraron 18 casos de SCPH en residentes o visitantes de las localidades de El Bolsón, Bariloche y Esquel. Dos personas adicionales; que tuvieron contacto con pacientes de El Bolsón; pero que no habían visitado la zona, contrajeron también SCPH durante este período.[5] Cinco de los pacientes eran médicos; tres de ellos habían estado directamente en contacto con la atención clínica de un paciente con SCPH. Los vínculos epidemiológicos entre todos los casos, excepto cuatro, y la evidencia de una baja densidad de población de roedores en la zona sugirieron fuertemente la transmisión de SCPH de persona a persona durante este brote.

Tras un arduo trabajo; el hantavirus Andes fue identificado en este contexto por científicos argentinos del Instituto Malbrán. Investigaciones lideradas por las doctoras Nora López y Paula Padula permitieron detectar que se trataba de una variante de hantavirus desconocida hasta entonces.[4,14.16] En virtud de este descubrimiento, podría afirmarse; sin exagerar, que el hantavirus Andes es tan autóctono de la Argentina; como el gaucho y el mate. Una alteración ecológica precedió al brote de hantavirus autóctono de El Bolsón; llamado desde entonces Andes virus o (ANDV) 1996.[17,18] Se sindicó como de probable influencia en el brote a un aumento drástico de alimento para los ratones. Dicha abundante disposición de alimentos, estuvo en relación a un fenómeno climatológico y a la floración masiva de cierta especie vegetal propia de la zona. El Bolsón; no solo evidenció por aquella época, el impacto epidemiológico de las fluctuaciones ambientales y la dinámica depredador/recurso, sino que también y particularmente, pasó a la historia médica al demostrar por primera vez la transmisión interhumana del hantavirus.[12]

El brote de hantavirus de 1996 en El Bolsón, fue precedido por la alteración climática y ecológica generada por el fenómeno extendido de El Niño, ocurrida entre 1990 y 1995. Este evento climático provocó un aumento inusual de las precipitaciones y de la temperatura en la región andina.[17] El impacto ecológico directo se conoce como cascada trófica, el cual se desarrollaron los siguientes acontecimientos: Las intensas lluvias precipitaron drásticamente la producción de semillas, frutos y vegetación en los bosques; tal el caso de la caña colihue, trayendo abundancia de alimentos. La caña colihue o quilla (*Chusquea coleou*) es un bambú silvestre, que crece en el sur de Chile y la región surandina de Argentina, y florece de forma sincronizada cada muchísimos años; en general más de un decenio. Tras el posterior colapso de la masa vegetal de la caña, una cantidad de roedores pueden pulular por el alimento, se infectan entre ellos y excretan el virus en ambientes peri-rurales. Durante este proceso de sobreoferta de alimentos, se puede presentar un aumento de hasta 14 veces en la población normal de roedores, hecho este último que no pudo ser verificado en el El Bolsón en ese momento.[18]

Al producirse la floración de la caña colihue, caen en forma masiva las semillas, generando una sobreoferta extraordinaria de alimento energético para la fauna granívora.[18] A partir de allí, la explicación más plausible que trata de vincular este evento con el brote de Hantavirus es la siguiente: El ratón colilargo (*Oligoryzomys longicaudatus*); que actúa como reservorio natural del virus Andes (ANDV), multiplicó su densidad poblacional exponencialmente al tener alimento continuo y mejores condiciones nutricionales para su reproducción (hecho no verificado por los trampeos realizados pero posible dada las condiciones). El super-poblamiento de colilargos; fenómeno conocido en la zona como “ratada”, se cree condujo a una mayor competencia por espacio, habiendo existido más enfrentamientos entre machos que facilitaron la transmisión del virus entre ellos por mordeduras. Al saturarse su hábitat natural por la alta densidad demográfica, los roedores migraron masivamente hacia zonas periurbanas, galpones y viviendas rurales en busca de refugio.[18] Teniendo en cuenta la teoría epidemiológica más aceptada, una densidad poblacional alta incrementó la tasa de contacto entre animales y por consiguiente, la tasa de infección entre ellos se vio aumentada también. Este desplazamiento masivo de roedores hacia zonas peri domésticas; en busca de refugio y comida, habría sentado las bases de mayores posibilidades de contacto con el ser humano y fue el cocktail explosivo que derivo en el tristemente recordado brote de hantavirus del El Bolsón.

En situaciones normales (no de brote), entre el 5 % y el 13 % de los ratones colilargos presentan infección o anticuerpos contra el virus Andes. Tras el brote del El Bolsón, investigaciones del CONICET, el Instituto Malbrán y áreas de Salud Ambiental documentaron la dinámica poblacional del reservorio, habiéndose manteniendo con una densidad base, estable, pero con oscilaciones cíclicas. Presenta fluctuaciones estacionales regulares (un pico poblacional natural en otoño tras la reproducción primaveral y la disponibilidad de alimento). En primavera, al aumentar la actividad reproductiva y el contacto interpersonal entre machos (peleas por territorio), el porcentaje de infectados puede elevarse y alcanzar hasta un 30 % - 50 % en parches locales. Los colilargos capturados en ambientes peridomésticos o rurales habitados muestran una probabilidad más de 2 veces mayor de estar infectados en comparación con los que habitan en bosques profundos o zonas alejadas. Siendo también llamativo que los machos son más propensos a la infección que las hembras, y los ejemplares más pesados —es decir, los más viejos— tienen mayor predisposición que los más jóvenes. Los roedores reproductivamente activos presentan más riesgo de estar infectados. Este patrón sugiere que los machos adultos, al desplazarse más y disputar territorio, tienen mayor exposición al virus.

Otras alteraciones antrópicas locales, como la deforestación, la perturbación de los ecosistemas nativos y la eliminación de depredadores naturales del ratón (como lechuzas, zorros y aguiluchos), parece pudo contribuir a que la población de roedores creciera sin control biológico previo al brote. Tal como -pareciera ocurrió en El Bolson-, los brotes de infecciones por hantavirus en todo el mundo han sido asociados a fenómenos naturales que condujeron al aumento de la población de roedores y la consecuente mayor exposición de las personas.[17] Así como estas conjeturas estuvieron muy vigentes en los tiempos del brote, y es posible encontrarlas de esta manera en la literatura, una en particular – la de mayor población de roedores - ha sido convenientemente refutada. Experiencias en terreno; que trataron de poner en evidencia una mayor población de roedores; no arrojaron dichos resultados. Por intermedio del trampeo en áreas vecinas al brote (es decir: el número de roedores capturados por intermedio de trampas); en zonas de vegetación alterada o natural, se puso en evidencia una baja densidad de dicha población en tiempos del brote en El Bolson. La baja tasa de éxito de las trampas contrastó con la del brote de SCPH de 1993 en el suroeste

de Estados Unidos, allí los roedores eran abundantes en general y significativamente más numerosos dentro y alrededor de las casas de los pacientes que dentro y alrededor de las casas de los controles.[18]

Los estudios de captura de roedores llevados a cabo en los últimos 20 años indican que las densidades de población de roedores en el área general del brote durante la primavera de 1996 fueron inferiores al promedio histórico. Los trampeos de roedores realizados en la región andino-patagónica durante la primavera de 1996 indicaron que la abundancia de *O. longicaudatus* se encontraba en niveles relativamente bajos o promedios habituales, y muy diferencia de los eventos de "ratadas" (proliferación masiva) asociados a la floración masiva de la caña colihue; ocurridos antes: 1990 y después: 2011-2012. Investigaciones epidemiológicas y ecológicas recientes desarrolladas por equipos del *Centro de Investigación Esquel de Montaña y Estepa Patagónica (CIEMEP/CONICET*), la *Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco y la Administración de Parques Nacionales* han documentado las variaciones de abundancia del colilargo (*Oligoryzomys longicaudatus*).[13] La evidencia de estos estudios demostró que el brote epidémico de 1996 en la zona de El Bolsón/Bariloche no estuvo impulsado por una densidad de roedores inusualmente alta o superior al promedio histórico, sino por factores de transmisión de persona a persona de la cepa Andes sur (*Andes orthohantavirus*), sumado a contactos ocupacionales/recreativos en microhábitats específicos donde los roedores estaban infectados.

Estudios posteriores publicados en revistas como J*ournal of Wildlife Diseases, Emerging Infectious Diseases* y publicaciones del *Ministerio de Salud de la Nación* confirmaron que los picos de densidad poblacional de colilargos no son un requisito indispensable para la aparición de casos humanos, ya que la prevalencia de infección viral en la población de roedores y la frecuencia de contacto humano-vector pueden ser elevadas incluso con densidades poblacionales bajas a moderadas.[13,19]

Los espacios verdes en áreas urbanas pueden desempeñar un papel fundamental en la protección de la vida silvestre y del medio ambiente. Sin embargo, tambien pueden generar riesgos para la salud humana. Si bien se ha registrado la presencia de la especie de roedor Oligoryzomys flavescens (reservorio del hantavirus) en ciudades de Argentina, su dinámica poblacional en este tipo de hábitat aún es poco conocida. Un estudio, puso en evidencia la seroprevalencia del hantavirus y la identidad del linaje viral circulante en la población que habita la Reserva Ecológica Costanera Sur, un área protegida en la ciudad de Buenos Aires así como los patrones espaciales y temporales a largo plazo de la abundancia de O. flavescens y cómo estos patrones se vieron influenciados por factores climáticos. Los resultados genéticos confirmaron la presencia del virus patógeno ANDES de la lechiguanas central en las poblaciones de O. flavescens que habitan esta reserva urbana. La abundancia de O. flavescens mostró fluctuaciones interanuales y estacionales, con valores máximos en invierno y primavera y mínimos en verano y otoño. Los veranos con mayor abundancia de O. flavescens fueron precedidos por inviernos más cálidos, mientras que los inviernos con menor abundancia fueron precedidos por veranos más cálidos. Por otro lado, las precipitaciones acumuladas en los seis meses anteriores influyeron positivamente en la abundancia invernal. Estos resultados podrían ayudar a las autoridades encargadas de los espacios verdes a identificar áreas y épocas prioritarias del año para la implementación de medidas preventivas que minimicen el contacto de roedores con los visitantes. Dichas medidas podrían intensificarse cuando los inviernos sean más cálidos de lo normal y los veranos más fríos y húmedos que lo habitual.[19]

La Dra. Padula y su equipo en el Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán, estudiaron los 20 casos que se habían sucedido a lo largo de los casi tres meses en los que duró el brote de 1996. Dieciséis de ellos tenían secuencias virales idénticas y correspondían, a casos ligados entre sí por contacto previo con otro enfermo. A esta variante del virus Andes se la llamó Epilink/96.[2,14,15] En cuatro pacientes restantes –dos de El Bolsón y dos de Esquel- que coincidieron temporal y geográficamente con los otros casos del brote; pero no tenían antecedentes de contacto previo con un enfermo/s de SCPH, los virus eran diferentes a la variante Epilink/96, indicando que las fuentes de contagio habían sido roedores. Los hantavirus que se hospedan en una población de roedores no son idénticos. Entre los virus de un roedor y otro existen variaciones que se pueden identificar por técnicas de biología molecular, determinando la secuencia genética de cada virus y comparándolos entre sí. Entre los virus de los pacientes infectados también existen estas diferencias que reflejan que se contagiaron de distintos roedores.[2,14-16]

Los resultados de la investigación epidemiológica y molecular del brote demostraron que el virus Andes había sido capaz de diseminarse desde un primer enfermo a otras 15 personas generando varias cadenas de hasta cuatro eslabones. Al menos en ocho casos la transmisión ocurrió dentro de instituciones de salud. Las cir-

cunstancias de contagio fueron la convivencia familiar, compartir un largo viaje en automóvil con un enfermo, asistir y cuidar pacientes con SCPH e, incluso, contactos sociales casuales. La variante viral Epilink/96 mostró una virulencia extraordinaria: todos los pacientes requirieron cuidados críticos.[14-16] El brote de El Bolsón (1996) permitió postular por primera vez la transmisión interhumana del hantavirus en la región andina. De esta manera, este brote forjó los cimientos de una nueva forma de transmisión del hantavirus. En consecuencia, la trasmisión por vía respiratoria (a través de gotitas o aerosoles) quedó demostrada y constituye un factor clave y único del hantavirus Andes. Esto es posible dado su tropismo pulmonar manifiesto. El hantavirus de los Andes tiene una alta afinidad biológica por las células del tracto respiratorio inferior. Esto le permite multiplicarse masivamente en el tejido pulmonar y alcanzar una alta carga viral al inicio de la enfermedad, siendo eyectado a partir de allí hacia otras personas. En las etapas iniciales, la replicación es tan intensa que el virus se encuentra en altas concentraciones en las secreciones respiratorias. Al toser o exhalar, el paciente libera aerosoles cargados de virus, lo que contribuye a la transmisión de persona a persona. Los hantavirus humanos; eran principalmente conocidos por ser transmitidos a humanos a través de la inhalación de aerosoles contaminados provenientes de las excretas de roedores.[20,21] Se conoció; a partir de El Bolson, de la posibilidad de transmisión persona a persona.[22]

A diferencia de otros hantavirus del mundo (como el Sin Nombre en Norteamérica), el brote en El Bolsón permitió saber que el virus Andes es la única variante documentada capaz de transmitirse directamente entre seres humanos, a través de pequeñas gotas respiratorias durante contactos estrechos y prolongados. El brote, además, tuvo una connotación práctica. Los médicos comenzamos a pensar en este agente infeccioso dentro de los posibles diagnósticos de la neumonía de la comunidad; particularmente en aquellos cuadros graves, con componente intersticial bilateral, compatibles con neumonitis viral. Muy pronto se comenzaron a reportar otros casos de síndrome cardiopulmonar por hantavirus; incluso en sitios distantes de la Patagonia.[23]

Otro brote de características similares al de El Bolsón, ocurrió en Epuyén, - Chubut - entre 2018 y 2019 – constituyéndose en uno de los episodios sanitarios más relevantes de la historia reciente Argentina. En aquella ocasión se registraron 34 casos y 11 muertes.[4] Todo comenzó durante una fiesta de cumpleaños de 15 de una niña. El brote se inició después de que una persona infectada; un trabajador rural, asistiera a la fiesta de cumpleaños en donde concurrieron 100 invitados. Tenía fiebre y se sentía cansado, por lo que se marchó temprano; al cabo de una hora y media. Suficientes para que otras personas; que estaban en la reunión, pero no necesariamente todas sentadas a su lado, también enfermaron. Incluida su conyugue. El caso índice falleció 16 días después de haber enfermado. Durante su velatorio, se infectaron 10 personas más, a través de su esposa.[4] El brote de Epuyén (n=34) en Chubut, Argentina, definió una trayectoria clínica característica, donde una fase prodrómica de fiebre, mialgia y síntomas gastrointestinales progresó a síndrome cardiopulmonar por hantavirus, caracterizado por insuficiencia respiratoria y disfunción multiorgánica que condujo a la muerte en una mediana de aproximadamente 7 días desde el inicio de los síntomas.[4] La dinámica de transmisión dentro de este brote fue marcadamente heterogénea; tres superpropagadores representaron el 64% de los casos secundarios, lo que resalta el papel desproporcionado de los individuos con alta viremia en el mantenimiento de la propagación de persona a persona. La fase prodrómica inespecífica; indistinguible de la influenza, el VRS o la COVID-19 temprana, complica aún más el diagnóstico precoz.[4]

El brote de Epuyén confirmó categóricamente el mecanismo mediante secuenciación genómica completa de nueva generación, evidenciando una cadena de contagios entre personas mucho más larga y compleja. Durante este brote se logró demostrar categóricamente con aval genetico que el virus Andes es único entre los hantavirus; porque puede transmitirse de persona a persona. Este mecanismo ya había sido respaldado por datos epidemiológicos y evidencia genética basada únicamente en secuencias parciales. Se utilizó la secuenciación completa del virus para confirmar la transmisión de persona a persona. Epuyén fue histórico, transformó por completo el conocimiento científico sobre el Virus Andes. Aunque se sospechaba desde su brote en 1996 en El Bolsón, el estudio genómico llevado a cabo por el Instituto Malbrán aportó la prueba definitiva de que el Virus Andes se transmite de persona a persona. El análisis de secuenciación completa arrojó un 99.9 % de identidad genética entre los pacientes, demostrando que el virus mutó de una transmisión puramente ambiental (ratón-humano) a cadenas sostenidas de contagio interhumano respiratorio. Estos datos fueron cruciales para el manejo óptimo de los pacientes con síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) y el control de futuros brotes de esta letal enfermedad.[4]

A pesar de esta capacidad, la transmisión de persona a

persona requiere un contacto estrecho y prolongado (como vivir o compartir espacios cerrados y mal ventilados con una persona infectada). Las autoridades sanitarias afirman que el virus no se transmite con tanta facilidad como la gripe o la COVID-19. La afirmación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) e instituciones epidemiológicas internacionales (como la OPS y los CDC) indican que el virus Andes es significativamente menos contagioso que el virus de la influenza o el SARS-CoV-2 (COVID-19) se basan en un cuerpo de literatura científica que calcula el número reproductivo básico (R0) y la tasa de ataque secundario (secondary attack rate). Entre otros investigadores; Ferres determinó que la tasa de ataque secundario entre personas que comparten hogar o tienen contacto físico estrecho/íntimo con un paciente infectado es de aproximadamente 3,4 % a 5 %.[24] En comparación, la tasa de ataque secundario del virus de la gripe en el hogar ronda entre el 10 % y el 20 %, y la del COVID-19 supera habitualmente el 20 %–40 %. Martinez y colaboradores; analizando la dinámica de transmisión interhumana durante el brote de Epuyén identificaron eventos de contagio entre personas en espacios cerrados, determinando que el R0 medio del virus Andes se mantiene por debajo de 1 (entre 0,6 y 0,8 en la mayoría de los escenarios). Lo que significa que la cadena de transmisión de persona a persona se extingue espontáneamente sin sostener un crecimiento epidémico o pandémico masivo. En contraste, la gripe estacional tiene un R0 más alto 1,3 – 1,8 y las variantes de SARS-CoV-2 varían entre R0 aproximadamente de 2,5 hasta más de 8; reflejando su extrema contagiosidad.[4]
Un análisis estratificado por sexo de la serie de vigilancia argentina de 710 casos (1995-2008) identificó una proporción hombre-mujer de 3,7:1 - probablemente vinculado a un mayor riesgo por actividades rurales - pero una tasa de letalidad significativamente mayor entre las mujeres, lo que refleja las observaciones de diferencias dependientes del género en otras infecciones virales.[25]
Cada hantavirus esta predominantemente asociado a un huésped roedor específico en una región geográfica determinada; sin embargo, la infección de huéspedes roedores relacionados es conocido que también puede ocurrir; a través de un fenómeno denominado *spillover* (derrame en inglés).[25] La estrecha asociación entre cada uno de los hantavirus y una especie de roedor particular y el análisis filogenético de los hantavirus sugiere que éstos co-evolucionaron con sus huéspedes.[27,28] Cabe señalar que la transmisión interhumana solo se ha demostrado para algunos genotipos del virus Andes (Sur y Buenos. Aires.), y que entre 1995 y 2008, tan solo el 2,5 % de los casos habían sido probablemente por este tipo de transmisión.[21] Por otra parte, los estudios del ANLIS mostraron que la cepa involucrada en el brote de Epuyén presenta una amplia identidad nucleotídica con la cepa del brote del año 1996, ocurrido en El Bolsón, donde se había postulado por primera vez la transmisión interhumana.[2] Sin embargo, estos análisis permitieron identificar cambios exclusivos en el genoma de la cepa, los cuales podrían conferirle un mayor potencial de dispersión.
El brote de hantavirus en Epuyén marcó un hito histórico; tanto para la salud pública argentina como para la epidemiología mundial. La enseñanza más importante que dejó fue la confirmación definitiva y el estudio detallado de la transmisión interhumana (persona a persona) del virus Andes. Alternativamente se puede afirmar que las autoridades sanitarias de entonces fueron pioneras en la instrumentación de un Aislamiento Social Preventivo; método que al que debió recurrirse años después, para hacerle frente a la pandemia COVID 19.

El brote en el crucero:

Hantavirus Andes: trasponiendo su propia frontera

Un biólogo y ornitólogo neerlandés y su esposa llegaron a Argentina en noviembre de 2025, con el objetivo de realizar intensas actividades turísticas que incluyeron el sur de muestro país y Chile; áreas estas en donde hemos visto: el hantavirus es endémico. También visitaron otras zonas del país, en dónde la existencia del virus ha sido revelada. Según estimaron las autoridades sanitarias, estos turistas fueron los casos índices del brote de Hantavirus en altamar. La infección de la pareja se habría originado durante sus actividades turísticas en contacto con la naturaleza; como el avistaje de aves y otras. Ellos recorrieron incansablemente durante cinco meses zonas rurales de Argentina y Chile, antes de embarcar en Ushuaia bordo del crucero MV Hondius. El brote; si bien se controló, inicialmente encendió alarmas sanitarias internacionales. El 2 de mayo de 2026, se informó a la Organización Mundial de la Salud sobre un grupo de pasajeros con enfermedad respiratoria grave a bordo de un crucero. El barco transportaba 147 pasajeros y tripulantes. Al 4 de mayo de 2026, se habían identificado siete casos (dos casos de hantavirus confirmados por laboratorio y cinco casos sospechosos), incluyendo tres fallecimientos, un paciente en estado crítico y tres personas con síntomas leves. El inicio de la enfermedad se produjo entre el 6 y el 28 de abril de 2026 y se caracterizó por fiebre, síntomas gastrointestinales, progresión rápida a neumonía, síndrome de difi-

cultad respiratoria aguda y shock. El brote se gestionó mediante una respuesta internacional coordinada, que incluyó investigaciones exhaustivas, aislamiento y atención de los casos, e investigaciones de laboratorio. Dado que la infección por hantavirus en humanos se adquiere principalmente por contacto con la orina, las heces o la saliva de roedores infectados, y se había informado de una transmisión de persona a persona en brotes anteriores del virus Andes en Argentina, la OMS consideró en esa oportunidad que el riesgo de un evento para la población mundial seria bajo y siguio vigilando la situación epidemiológica y actualizaba la evaluación de riesgos.[29]

El episodio tuvo elementos epidemiológicos que justificaron la preocupación y profundo análisis en su momento, especialmente porque el virus involucrado fue la variante Andes hantavirus, una cepa con características únicas y excepcionales entre los hantavirus: - como se ha analizado en esta revisión: su capacidad de transmisión interpersonal por vía aérea, tal como ocurre con el Covid y otras virosis respiratorias. La hipótesis principal fue que ambos turistas tuvieron contacto con un pequeño ratón de cola larga y ojos brillantes que se movía sigilosamente; llamado "ratón colilargo" (*Oligoryzomys longicaudatus*), reservorio natural del hantavirus Andes. Este pequeño roedor; al eliminar el virus a través de saliva, orina y heces, se convirtió en un arma letal para los viajeros, quienes seguramente adquirieron el virus a través de la inhalación de aerosoles como partículas virales que emanan de la orina o las heces de roedores infectados. La pareja lamentablemente falleció y fue considerada el caso índice del brote detectado en el crucero. Llevandose consigo la certeza de donde la enfermedad pudo haber sido adquirida. No hay datos precisos sobre los lugares específicos de Argentina que visitaron y las actividades que realizaron. Por lo tanto, dónde exactamente pudieron haber contraído al hantavirus.

Personal sanitario dependiente del Instituto Malbrán iniciaron de inmediato investigaciones para esclarecer la posible existencia de Hantavirus en Tierra del Fuego. No había; hasta ese momento, casos autóctonos ni registro histórico de hantavirus en esa provincia, ni tampoco se había detectado en el territorio al roedor transmisor; el ratón colilargo. Novedades con respecto a estas investigaciones, plantean una nueva frontera para el hantavirus. El 29 de junio de 2026, la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Malbrán confirmó oficialmente que se detectó por primera vez la circulación de hantavirus en roedores silvestres capturados en Ushuaia, Tierra del Fuego. Los Científicos del Servicio de Biología Molecular de ANLIS; Malbrán, detectaron de manera inédita la circulación de hantavirus en roedores de Ushuaia, Tierra del Fuego, e identificaron una variante viral que no había sido descripta previamente. Se puede afirmar; desde entonces, que "el hantavirus… finalmente traspuso el cerco de su última frontera en el sur argentino". Se identificaron anticuerpos y una variante viral no descrita previamente en ejemplares del género Abrothrix, distinta al tradicional ratón colilargo (*Oligoryzomys longicaudatus*).

Las autoridades confirmaron que esta cepa local hallada no tiene relación con el brote epidémico del crucero MV Hondius que había zarpado previamente desde Ushuaia. Los análisis moleculares determinaron que esta nueva cepa es diferente a la observada en los pacientes del barco, lo que permitió descartar que los animales analizados hayan sido la fuente de infección de dicho evento. Esta premisa, decididamente puso en la lupa que los turistas hubieran contraído el virus incluso durante su itinerario anterior al Sur Argentino. Los análisis serológicos confirmaron que cinco roedores pertenecientes al género *Abrothrix* presentaron anticuerpos específicos contra hantavirus. Por su grado de identidad nucleotídica, los estudios genéticos establecieron que este virus está emparentado con el virus Andes y se clasifica dentro de la especie Orthohantavirus andesense.[34]

Esta confirmación, indica por primera vez, un desplazamiento de la frontera del Hantavirus hacia los confines del continente americano: La provincia de Tierra del Fuego; que hasta el momento del citado descubrimiento, no tenía registrada circulación autóctona de ANDV ni documentación histórica de reservorios. Se la presumía como zona libre del virus. Hantavirus es ahora "el virus del fin del mundo". Hasta ese momento, no se conocía de la circulación del virus ni se habían registrado casos de transmisión local, no existiendo casos autóctonos ni registros históricos de hantavirus en Tierra del Fuego, la provincia argentina desde donde partió el crucero. El análisis filogenómico de un clon aislado de un pasajero de crucero, informado por el Centro Nacional de Referencia Suizo para Infecciones Virales Emergentes, los Hospitales Universitarios de Ginebra y el Instituto de Virología Médica de la Universidad de Zúrich en un análisis preliminar de secuencias (9 de mayo de 2026) ubicó la cepa del brote dentro del clado transandino ANDV que se agrupa con secuencias conocidas del linaje Neuquén/Epuyén/sur de Chile, sin reordenamiento detectado ni nuevas mutaciones no sinónimas en ninguno de los tres segmentos del genoma, según la información publicada en Virological.[35]

El MV Hondius es un barco de expedición polar con capacidad para 174 pasajeros que comparte pasillos de camarotes, comedor común y ventilación limitada, recreando los espacios cerrados que amplificaron el brote de Epuyén. El número reproductivo medio estimado para el grupo de superpropagadores del virus ANDV de 2018 antes de la implementación de medidas de control fue de 2,12 reduciéndose a 0,96 tras la intervención, comparable a las estimaciones iniciales para el SARS-CoV-2.[36] Sin embargo, el virus ANDV carece de una infraestructura de vigilancia internacional equivalente, lo que tal vez refleje una brecha de preparación menos amplia para patógenos zoonóticos con un potencial de transmisión de persona a persona más limitado; como el hantavirus Andes.

Los datos genómicos de múltiples estudios independientes sugieren que el ANDV se ha mantenido relativamente estable durante décadas de muestreo. Esta relativa estabilidad contradice la necesidad de invocar una variante de reciente aparición que aumente la transmisibilidad para explicar los brotes recientes. Más bien, los linajes que circulan actualmente parecen capaces de transmitirse de persona a persona de forma sostenida en entornos cerrados o de alto contacto, una capacidad que se conoce desde hace décadas. De ser así, la preocupación más inmediata podría no ser la novedad evolutiva, sino la persistencia de deficiencias operativas en la detección y respuesta a un patógeno cuyo potencial epidémico ya está documentado.

¿Qué enseñanzas dejo el brote de MV Hondius? Este brote demostró cierta capacidad del ANDV hantavirus para tratar de escurrirse alrededor del mundo mediante la transmisión de persona a persona en entornos cerrados, a través de viajeros internacionales. La comunicación de riesgos previa al viaje para itinerarios con alta presencia de fauna silvestre en el sur de Argentina y Chile debieran estandarizarse, ser accesibles, y constituir una prioridad alta. Con directrices de prevención claras, dirigidas a operadores de expediciones y viajeros. Si bien los cruceros modernos cuentan con centros médicos bien equipados (con médicos, enfermería, desfibriladores y medicamentos esenciales), estos están diseñados solo para estabilizar pacientes, no para brindar cuidados intensivos prolongados o cirugías complejas. El pasado brote de hantavirus en altamar debería advertir que los barcos deben tener prevista la coordinación de derivaciones inmediatas a salas de Terapia Intensiva en el puerto más cercano posible; por intermedio de servicios de rescate (helicópteros o lanchas). La rápida derivación y asistencia en terapia, muchas veces puede hacer la diferencia entre la vida y la muerte; así lo es ante el SCPH. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con SCPH ingresados a Terapia Intensiva en la fase prodrómica (inicial) o apenas comienzan con dificultad respiratoria leve tienen tasas de sobrevida significativamente mayores que aquellos que ingresan cuando ya presentan shock cardiogénico establecido.

Además, dado que el hantaviurs demostró su capacidad de propagación internacional, esto debe ser tomado como una señal de alerta por la comunidad científica, y quizas justificaría su inclusión como un patógeno prioritario en los marcos internacionales correspondientes. La necesidad de desarrollar antivirales eficaces y vacunas específicas, acreditan una inclusión de estas características. Finalmente: Argentina y Chile deberían trabajar en cooperación en una red coordinada de vigilancia genómica. El monitoreo filogenético en tiempo real respaldaría y mejoraría el conocimiento de la situación transfronteriza.

Arquitectura y patogenia del hantavirus:

El genoma de los hantavirus consta de tres segmentos de ARN monocatenario de polaridad negativa: largo (L), medio (M) y S (pequeño). Estos segmentos codifican ARN polimerasa viral; precursora de dos glicoproteínas de envoltura (G1 y G2), y una proteína de la nucleocápside (N), respectivamente.[2] El tamaño del virión oscila entre 70 y 160 nm. Los hantavirus infectan células endoteliales, epiteliales, dendríticas y linfocitos, mediante la unión de glicoproteínas virales a los receptores de la superficie celular.[2] De esta interacción; más que de efectos citopáticos directos del virus, surge su extraordinaria patogenia.

La viremia es un hecho particular en la infección por hantavirus y denuncia el carácter sistémico de la infección. Probablemente la llegada del virus a los alvéolos o bronquiolos terminales sea el hecho inicial. Se cree que la viremia se genera tras la infección de los macrófagos alveolares u otros objetivos primarios; lo que como resultado da una infección generalizada del endotelio capilar pulmonar. La replicación dentro del endotelio vascular; como se analizará detalladamente, no tiene efectos citopáticos directos. En cambio; mientras el virus se divide allí, va apareciendo un daño tisular manifiesto, secundario a una respuesta inmune desmesurada.

El aumento del ARN viral provoca una tormenta de citoquinas, que conduce a incremento de la permeabilidad vascular y edema pulmonar; y tras el desarrollo de este último, puede sobrevenir una insuficiencia multiorgánica. El virus andes (ANDV) está presente en la sangre de las

personas infectadas desde dos semanas antes del inicio de los síntomas y durante la enfermedad sintomática. La detección de viremia en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) se realiza en muestras de sangre, principalmente mediante técnicas moleculares como la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). Esta técnica detecta ARN viral durante la fase aguda y el inicio de los síntomas. La viremia, suele alcanzar su nivel máximo justo al inicio de los síntomas clínicos y durante la fase inicial del edema pulmonar. El virus, en sangre, se depura de manera relativamente rápida una vez que la fase febril cede y aparece de lleno la respuesta inmunitaria del paciente. El hantavirus Andes es especialmente eficaz bloqueando la respuesta antiviral temprana; en particular el sistema de interferón, que normalmente frena la replicación viral. Este "silencio inmunológico" le permite al virus replicarse más tiempo; sin ser detectado. La presencia de cargas virales elevadas y la detección de ARN viral en fluidos al momento del ingreso hospitalario se han asociado con mayor gravedad del cuadro.[29]

Un estudio prospectivo de viremia; en donde se incluyeron ciento treinta y un casos confirmados de infección por ANDV entre 2008 y 2022, ha sido crucial a la hora de revelar que la infección por ANDV es sistémica y capaz de afectar a diversos órganos. Se recolectaron semanalmente durante tres semanas muestras clínicas de capa leucocitaria, plasma, líquido crevicular gingival (LCG: fluido en el espacio entre el diente y la encía), saliva, hisopos nasofaríngeos (HNF) y orina, junto con datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes. Las muestras se clasificaron como agudas o de convalecencia (hasta 16 días después del inicio de los síntomas y posteriormente). La infectividad de los fluidos positivos se evaluó después del cultivo de las muestras en células Vero E6 y mediante ensayos de citometría de flujo para determinar la producción de la proteína ANDV-N. Este estudio detectó ARN del ANDV en el 100% de las capas leucocitarias (franja visible que se forma cuando la sangre se centrifuga en un tubo y los glóbulos blancos se juntan con las plaquetas) durante la fase aguda, disminuyendo al 95 % el día 17 y al 93 % entre los días 23 y 29. El ARN del ANDV en el LCG y la saliva disminuyeron del 30 % y el 12 %; respectivamente durante la fase aguda, al 12 % y el 11 % durante la convalecencia. Quedo demostrado así, que la viremia se correlaciona con el período de estado y la gravedad de la enfermedad, esta última se asoció con la presencia de ARN del ANDV en uno o más fluidos además de la sangre; con un OR de 2,58 (IC del 95 %: 1,42–5,1).[29]

La patogenia del hantavirus se caracteriza por una disfunción endotelial grave desencadenada por una respuesta inmune desmedida del huésped, más que por un efecto citopático directo del virus. Los hantavirus del Viejo Mundo (que circulan principalmente en Europa, Asia y África) causan; como cuadro clínico, característico la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR). La diferencia entre ambos es el órgano blanco principal —el endotelio pulmonar para el virus Andes (Síndrome Pulmonar por Hantavirus - SPH) y el endotelio renal para los hantavirus del Viejo Mundo como Hantaan o Puumala (Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal - FHSR)— . No responden a un único mecanismo aislado, sino a una constelacion de tropismo por receptores, mecanismos de señalización vascular y dinámica de exposición primaria. Tanto los hantavirus del Nuevo Mundo (Andes) como del Viejo Mundo (Hantaan) utilizan la integrina Alpha-v\beta-3 en las células endoteliales para la entrada. Sin embargo, existen variaciones sutiles en la afinidad y uso de correceptores específicos según el lecho vascular.[29-31]

El virus infecta a las células endoteliales vasculares uniéndose principalmente a las integrinas beta-3. Tanto las cepas del Nuevo Mundo (que provocan el Síndrome Pulmonar por Hantavirus) y del Viejo Mundo (responsables de la la Fiebre Hemorrágica por Hantavirus).

Infectan preferentemente el endotelio de los capilares pulmonares y renales, así como macrófagos y células dendríticas. La replicación viral no destruye directamente la célula endotelial (virus no citolítico), pero altera las uniones intercelulares (VE-cadherina) y modifica la función de la barrera vascular. Como fue dicho, el virus infecta a las células endoteliales vasculares uniéndose principalmente a las integrinas β 3.

La replicación viral no destruye directamente la célula endotelial (virus no citolítico), pero altera las uniones intercelulares (VE-cadherina) y modifica la función de la barrera vascular. Luego se activan masivamente para destruir células infectadas, liberando mediadores. Esto causa daño tisular secundario e hiperpermeabilidad. Se produce una liberación masiva de mediadores inflamatorio - Tormenta de Citoquinas – caracterizada por liberación de: TNF-\alpha, IL-1\beta, IL-6, y VEGF. El incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desarma aún más las uniones estrechas de las celulas endoteliales.[29,30]

Todas estas situaciones no son indiferentes para el organismo y traen consecuencias fisiopatológicas desesperadas que se detallan: 1. Fuga Capilar masiva: Pérdida de plasma hacia los alvéolos o intersticio, lo que

lleva a edema pulmonar no cardiogénico e hipoxia grave en el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH). 2. Trombocitopenia y Coagulopatía: Destrucción y consumo de plaquetas al adherirse al endotelio activado, lo que incrementa el riesgo de diátesis hemorrágica. 3. Choque Cadiogénico/Distributivo: la extravasación profusa de plasma causa hipovolemia, caída del retorno venoso y fallo hemodinámico.

La lesión pulmonar grave se produce cuando el hantavirus ataca el revestimiento interno de pequeños vasos sanguíneos de los pulmones (endotelio capilar); para lo cual no solo acomete directamente, sino que también y fundamentalmente modula la respuesta inmunológica. Esto genera gran inflamación y aumento de la permeabilidad vascular, provocando que el líquido; rico en proteínas de la sangre, se filtre hacia los alvéolos pulmonares y cause un edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria; muchas veces severa. La presencia de partículas infecciosas en fluidos corporales respiratorios contribuye a comprender los posibles mecanismos de transmisión de persona a persona, lo cual facilitó el desarrollo de estrategias preventivas a través del aislamiento respiratorio. La detección de ARN de ANDV en fluidos adicionales; luego del ingreso al hospital, también predijo la gravedad de la enfermedad.[29]

A diferencia de otros virus, el manifiesto daño pulmonar ocasionado por el hantavirus no es citopático directo; no rompe ni lisa la célula. El daño es funcional y se genera mediante su interacción con integrinas a nivel endotelial; desatando una verdadera cascada de lesiones biológicas. ¿Qué son las integrinas y que función cumplen? Las integrinas son glucoproteínas transmembrana dobles; formadas por dos subunidades, una cadena alfa y otra beta, que conectan el interior de las células endoteliales pulmonares con la matriz extracelular. Las subunidades (alpha y beta) de integrinas actúan como receptores de superficie celular; y constituyen el sitio acción del hantavirus. Estas integrinas son multifuncionales, sus roles primordiales se podrían resumir diciendo que regulan la estabilidad de la barrera alvéolo-capilar, guiando, además, la migración de glóbulos blancos hacia el tejido pulmonar y controlando la formación de nuevos vasos sanguíneos. Actúan como verdaderos sensores multifunción que controlan la estabilidad de los vasos, la permeabilidad de la barrera sanguínea y la respuesta inflamatoria. Se las define muy bien, como verdaderos "receptores de adhesión", uniéndose a componentes de la membrana basal como fibronectina, vitronectina y colágeno. Por está razón; también se las llama: "conectores citoesqueléticos: ya que se anclan al interior de la célula en estructuras llamadas adhesiones focales. El complejo y sincronizado sistema coordinado por las integrinas, es el sitio de acción que degrada el hantavirus. El virus utiliza a las integrinas como receptores para horadar una organización liderada por ellas, en torno a las células endoteliales de los capilares pulmonares y las plaquetas. Lo lleva a cabo uniéndose sobre todo a las integrinas β3, (fundamentalmente al heterodímero: alpha_v/beta-3) y también al binomio alpha_IIb/beta-3. De esta interacción surge una disfunción masiva que altera la estabilidad de barrera vascular; pero sin destruir directamente el entramado de células endoteliales de los capilares pulmonares, ni a las plaquetas.

Un estudio que investigó la capacidad de los hantavirus patógenos y no patógenos para regular las funciones de las células endoteliales mediadas por las integrinas, concluyo que los hantavirus patógenos se unen a las beta3 y los no patógenos a las beta1.[30] Las integrinas compuestas de subunidades como alpha v /beta 5 y alpha_IIb/beta-3 controlan la permeabilidad del endotelio vascular pulmonar y la filtración de líquidos; y son la diana del virus. Su activación excesiva es comandada por factores como la trombina o el VEGF (por sus siglas en inglés=*Vascular Endothelial Growth Factor*, o factor de crecimiento endotelial vascular) e incluso por el propio hantavirus, generando de esta manera: edema pulmonar y daño alveolar. Se las considera vitales para la homeostasis pulmonar. También transmiten la tensión física ocasionada por la respiración y la ventilación mecánica hacia el citoesqueleto de la célula endotelial y reclutan leucocitos. Facilitan que las células de defensa se adhieran al endotelio y migren hacia el tejido pulmonar durante una infección o inflamación. Como si todo esto fuera poco decir, poseen además funciones de remodelación vascular. En ciertas enfermedades; como la hipertensión pulmonar, integrinas como alpha 5 /beta 1 se sobre expresan e impulsan la división anormal de las células endoteliales.

Se puede afirmar que el hantavirus induce un proceso de señalización anómala. El acoplamiento del virus a los receptores endoteliales, altera la VE-cadherina, (o cadherina endotelial vascular): una proteína de unión celular clave, que se encuentra de forma exclusiva en las células del endotelio. Esta proteína, es la responsable de mantener unidas a las células endoteliales vecinas. En el tejido pulmonar, la VE-cadherina actúa como el pegamento principal entre las células de los vasos sanguíneos para mantener integra la barrera que controla el paso de líquido y aire. La alteración de la VE-cadherina por el hantavirus; destruye las uniones estrechas y ad-

herentes de las células endoteliales capilares, y ocasiona disrupción de las uniones intercelulares. Se crean "brechas" físicas entre las células. Estas interacciones suscitan la hiperpermeabilidad vascular propia y tan ominosa del SCPH.

Se cree que la invasión del endotelio induce producción de interferón alfa (IFN-α), que posiblemente sea la causa de las manifestaciones prodrómicas. Una vez que la infección ha progresado, se pueden observar inmunoblastos en el frotis de sangre periférica. Los clones de linfocitos T serán específicos para el hantavirus. Los macrófagos activados, junto con estos inmunoblastos, migrarán al intersticio pulmonar. La permeabilidad del endotelio capilar aumenta considerablemente más, tras la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el IFN-γ y el óxido nítrico, lo cual incrementa más aún el daño pulmonar. Se ha sugerido también; de que estos mediadores -TNF-α, el IFN-γ y el óxido nítrico - son, por otro lado, las causas de la depresión miocárdica en la infección, lo que resulta en choque cardiogénico.[31]

Las integrinas; sobre todo beta-3, son los receptores adhesivos críticos, que no solo regulan la vascular sino también la activación plaquetaria mediada por el hantavirus. Como parte de las eflorescencias mórbidas que el hantavirus ocasiona en el pulmón también se encuentra la activación plaquetaria e inmunotrombosis: El hantavirus; al unirse también a la integrina alpha_IIb/beta-3 de las plaquetas, provoca un secuestro y activación descontrolada de plaquetas en el pulmón, generando microtrombos, y agotando a las plaquetas circulantes (trombocitopenia aguda), todo lo cual debilita más aún la integridad capilar.

Otro mecanismo fisiopatológico clave detrás de la fuga capilar ocasionada por el hantavirus es: la desregulación del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2). En condiciones normales, la integrina \alpha_v\beta_3 actúa como un freno modulador de las señales de VEGF (un potente factor de permeabilidad vascular). Al ser inactivadas por el virus, este freno desaparece, provocando que el endotelio pulmonar se vuelva hipersensible a niveles normales o elevados de VEGF. Las consecuencias parecen previsibles y siniestras: los vasos desestabilizados llevan a fuga capilar masiva y al edema pulmonar y como consecuencia también de una respuesta inflamatoria hiperactiva (tormenta de citocinas con factores como el citado VEGF), el plasma sanguíneo se filtra masivamente hacia el espacio alveolar. El pulmón se inunda de líquido, provocando el colapso respiratorio característico del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH).

Las células dendríticas inmaduras aportan lo suyo en esta cadena de acontecimientos patogénicos, ya que son portadoras del virus a través del tejido linfático y permiten una mayor replicación viral una vez que está alcanza los ganglios linfáticos regionales. Además de entrar en contacto con las células endoteliales, el hantavirus también lo hace con las células dendríticas inmaduras (glóbulos blancos centinela que viven en los tejidos periféricos como piel y mucosas). Estas se encargan de ser portadoras del hantavirus a través del tejido linfático y permitan una mayor replicación viral en los ganglios linfáticos regionales, induciendo así activación inmunitaria, especialmente por parte de las células T CD8+ y los macrófagos. Los hantavirus inducen la maduración de las células dendríticas infectadas y provocan una respuesta de células T profunda en la fase aguda de la infección, a diferencia de otros virus de la fiebre hemorrágica que inhiben la maduración de las células dendríticas.[32]

El entramado patogénico del hantavirus se distingue por ser una enfermedad inmunomediada: el daño celular no lo causa el virus de forma directa, sino una hiperactivación masiva de linfocitos T CD8+ citotóxicos, macrófagos y plaquetas, junto al complejo mecanismo de desestabilización de la permeabilidad mediado por las integrinas. Esta respuesta libera una "tormenta de citocinas" (TNF alpha IFNgamma/ IL-6) que altera más aun la permeabilidad vascular endotelial y causa el colapso pulmonar (edema pulmonar no cardiogénico).

Se ha demostrado que los hantavirus causantes del Síndrome Pulmonar (como el virus Sin Nombre y posteriormente el virus Andes) e Infecciones Hemorrágicas utilizan selectivamente la integrina alpha\beta 3 de las células endoteliales y plaquetas como vía de entrada celular, a diferencia de los hantavirus no patógenos que usan la integrina beta-1.[29] Los hantavirus causantes de dos enfermedades con alta fatalidad en humanos: la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), utilizan las integrinas beta-3 para entrar interactuar con células endoteliales y dar origen a los eventos de los respectivos síndromes, y los hantavirus no patógenos lo hacen con las beta-1. Esta claramente demostrado que aquellos hantavirus que son patógenos para el ser humano: tales como: NY-1: Virus New York 1 (asociado al síndrome pulmonar por hantavirus en Norteamérica).• SNV: Virus Sin Nombre (causante principal del síndrome pulmonar por hantavirus en Norteamérica).• HTN: Virus Hantaan (asociado a la fiebre hemorrágica con síndrome renal en Asia).• SEO: Virus Seoul (causante de fiebre hemorrá-

gica con síndrome renal a nivel mundial).• PUU: Virus Pumala (asociado a una forma leve de fiebre hemorrágica con síndrome renal en Europa), bloquean la integrina beta3, pero no la beta-1; la cual si es coaccionada por los "hantavirus no patógenos". Esto explica porque Virus no patógenos (como Prospect Hill o Tula) utilizan integrinas beta-1, no provocan la alteración hemodinámica ni el fallo de la barrera endotelial característico del SCPH.

Las células endoteliales tienen capacidad para migrar sobre ligandos de integrina; moléculas del exterior de la célula que se unen a los receptores de integrina para enviar señales químicas hacia el interior para controlar el movimiento, el crecimiento y la supervivencia celular. Este movimiento coordina la formación y el desprendimiento de adhesiones focales reguladas por señales mecánicas y químicas, y facilita procesos vitales como la reparación de vasos y la angiogénesis.[33] La migración se inhibe de forma similar mediante anticuerpos contra las integrinas beta3, que bloquean selectivamente la migración de células endoteliales mediada por vitronectina. Como resultado, la capacidad de las células endoteliales para migrar sobre ligandos de integrina fue inhibida selectivamente solo por hantavirus patógenos. La infección por el virus NY-1 inhibió la migración de células endoteliales tan pronto como 24-48 h después de la infección. En contraste, los virus no patógenos PH y TUL no tuvieron efecto sobre la capacidad de las células endoteliales para migrar sobre ligandos de integrina beta3 o beta1 desde 1 hasta 5 días después de la infección. Estos hallazgos indican que solo los hantavirus que utilizan integrinas beta3, y que están asociados con las enfermedades HPS y HFRS, desregulan funcionalmente la migración de células endoteliales. Estos hallazgos demuestran además que los hantavirus regulan solo las funciones de las células endoteliales dirigidas por la integrina beta3 y no tienen efecto sobre las funciones de la integrina beta1. Dado que las integrinas beta3 están vinculadas a cambios en la permeabilidad vascular y al mantenimiento de la integridad vascular, estos hallazgos sugieren el mecanismo por el cual los hantavirus y la regulación de las integrinas beta3 contribuyen a la patogénesis.[34]

Como conclusión se podría afirmar que el hantavirus es un catalizador trágico; una especie autor intelectual o gran titiritero capaz de causar serias lesiones en forma indirecta; alterando toda la funcionalidad del endotelio pulmonar. No causa lisis, ni destrucción masiva de las células que invade. El daño es puramente funcional y como fue claramente señalado en esta revisión; su interacción con diversas integrinas es crucial en el devenir de los eventos. Las integrinas \alpha v\beta-3 son esenciales para mantener la integridad de la barrera vascular, la adhesión endotelial a la matriz extracelular y la migración celular. Al unirse; con sus glicoproteínas de la envoltura viral (Gn/Gc) a la integrina beta-3, el hantavirus bloquea una función biológica considerada vital: Inhiben la interacción normal de la integrina con sus ligandos naturales (como la vitronectina) e inhiben la migración celular: La capacidad de reparación del tejido endotelial se ve interrumpida. La combinación de la disfunción de la integrina beta-3, con la respuesta desregulada al VEGF y la respuesta inmune local (tormenta de citoquinas como TNF-\alphae IL-6) provocan: Extravasación masiva de plasma: El plasma sanguíneo se filtra sin control desde el interior de los capilares hacia el espacio de los alvéolos pulmonares, generando una cascada de: Edema pulmonar no cardiogénico, Insuficiencia Respiratoria Severa (distrés respiratorio) y Shock Hemodinámico en cuestión de horas.

Horizontes terapéuticos y prevención:

Actualmente no existe ningún antiviral aprobado para el ANDV ni para ningún hantavirus del Nuevo Mundo. No se dispone de una terapia antiviral autorizada para el síndrome cardiopulmonar por hantavirus, y el manejo de todos los pacientes ingresados en la UCI es actualmente de soporte.[35-41] El fenotipo hemodinámico del HCPS difiere tanto del choque cardiogénico como del choque séptico, y se caracteriza por una combinación de hipovolemia, disfunción sistólica y aumento de la permeabilidad capilar, lo que conduce a edema pulmonar no cardiogénico. Por lo tanto, un manejo cuidadoso de líquidos es esencial para evitar la sobrecarga de volumen, sin embargo, los parámetros óptimos para guiar el manejo de líquidos aún no están definidos. Casi la mitad de los pacientes requieren soporte vasoactivo, y todos los pacientes que fallecieron requirieron ventilación mecánica y vasopresores, en comparación con solo el 34,6 % de los supervivientes.[35]

La oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO) se ha surgido como una terapia de rescate potencialmente vital para el síndrome cardiopulmonar refractario (SCPH). Una evaluación de 51 pacientes con una mortalidad prevista del 100 % que recibieron ECMO demostró una supervivencia del 67 % en 34 de ellos, con recuperación completa.[35] Es fundamental anticipar la transición oportuna a ECMO (idealmente en un centro con experiencia establecida) al inicio del cuadro clínico, ya que el deterioro puede ocurrir en cuestión de horas.[37]

En Chile, de manera similar, un estudio observacional que incluyó a 47 pacientes trasladados a un hospital en Santiago donde se disponía de ECMO, de los cuales 17 recibieron soporte VA-ECMO precoz, mostró una supervivencia hospitalaria global del 89,4 %.[35] Si bien se están investigando posibles tratamientos, la OMS (Organización Mundial de la Salud), el ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) y otras autoridades sanitarias recomiendan que el manejo de los casos se base en cuidados intensivos de soporte, ya que la mortalidad por síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) persiste entre el 30 % y el 60 %, y la estancia media en Terapia Intensiva de los supervivientes supera los 10-14 días.[35,40,42]

La ribavirina ha mostrado, en el mejor de los casos, un beneficio marginal en cohortes de pacientes con SCPH asociado al ANDV, a pesar de su éxito en modelos animales, probablemente porque su eficacia depende de una señalización antiviral innata intacta que las proteínas N y NSs del ANDV han desactivado de forma preventiva.[37] Datos retrospectivos de una cohorte chilena confirman que la ribavirina no mejora la supervivencia cuando se administra después de que se desarrollan los síntomas respiratorios.[37,38] La ribavirina tiene un beneficio teórico en la fase prodrómica temprana, que quiza debería ser más evaluado por estudios clínicos.

El Favipiravir ha demostrado eficacia in vitro e in vivo contra el virus Andes y el virus Sin Nombre.[39] Es fundamental destacar que el mecanismo de acción del favipiravir actúa sobre la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, independientemente de la vía del interferón del huésped, por lo que teóricamente podría ser menos susceptible a la evasión inmunitaria del virus Andes que los agentes dependientes de interferón. La evaluación clínica temprana del favipiravir en el síndrome pulmonar por hantavirus asociado al virus Andes (SPH-VAND) se justifica por datos preclínicos, ya que el favipiravir inhibe el virus Andes in vitro y mejora la supervivencia en el modelo letal de hámster cuando el tratamiento se inicia antes de la viremia. Hasta el momento de esta revisión, favipiravir sigue siendo experimental o de uso compasivo; por lo tanto, un ensayo aleatorizado constituye un siguiente paso lógico en la traslación clínica de ANDV-HPS.[38,39,46]

ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea). Una serie de casos de un centro terciario chileno (Pontificia Universidad Católica) en pacientes con ANDV-HCPS que recibieron ECMO reportó una supervivencia notablemente mejorada en comparación con una cohorte con características similares sin ECMO.[35,46] La ECMO amplía la ventana terapéutica al reducir la lesión pulmonar inducida por la ventilación, proporcionar tiempo para la reconstitución inmunitaria endógena y mantener la perfusión orgánica. No existen criterios de elegibilidad para ECMO específicos para ANDV basados en la evidencia.

Desarrollo de la vacuna. Una vacuna de ADN ANDV; que codifica el precursor de la glicoproteína del segmento M completo y se administra mediante inyección a presión sin aguja se evaluó en un primer ensayo clínico de fase 1 en humanos contra el síndrome pulmonar por hantavirus (NCT03682107). En 48 adultos sanos, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de escalada de dosis. Evaluaron dosis de 2 mg o 4 mg en esquemas de 3 o 4 dosis en las semanas 0, 4, 8 y, opcionalmente.[42] No se produjeron eventos adversos graves relacionados con la vacuna, y la mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados. La inmunogenicidad fue robusta y se mantuvo hasta el día 337 en los grupos de dosis más altas, observándose las respuestas de anticuerpos neutralizantes más elevadas en el grupo de 4 mg y 4 dosis en el día 197. La durabilidad de los anticuerpos se confirmó a los 11 meses de seguimiento en los grupos de fase 1.[42]

Se han completado otros ensayos de fase 1 con vacunas de ADN contra el HTNV y el PUUV, y se informó de una evaluación inicial de fase 2a para un candidato; sin embargo, ninguna vacuna de ADN ha avanzado a los ensayos definitivos de eficacia de fase II/III en poblaciones endémicas ni a su desarrollo comercial.

Inmunoterapia pasiva. Se ha utilizado contra hantavirus como se uso durante la pandemia frente a COVID 19, o en Fiebre Hemorrágica Argentina; dónde cambio la historia de esta enfermedad en el país. El hecho de que los supervivientes de ANDV desarrollan respuestas de anticuerpos neutralizantes duraderas contra las glicoproteínas virales, respalda la posibilidad de que la inmunoterapia pasiva temprana pueda ser una estrategia biológicamente plausible.

El plasma de convalecencia enriquecido con anticuerpos neutralizantes representa otro enfoque terapéutico específico prometedor para la enfermedad por hantavirus, y fue evaluado en un ensayo clínico prospectivo. Un multicéntrico abierto publicado en Chile; que incluyó a 29 pacientes con síndrome cardiopulmonar por VIH (SCPH), recibieron unidades de anticuerpos neutralizantes a 5000 UI/kg, demostró una mortalidad a los 30 días del 14 %, en comparación con el 32 % en controles históricos no tratados, con una significación estadística marginal ($p = 0,049$).[10,43] Las guías sanitarias chilenas

recomiendan el plasma de convalecencia para todos los casos confirmados o sospechosos de SCPH, duplicando la dosis en pacientes que requieren oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO).[10,38,46]

Prevención:

Institucional. Dada la capacidad única de los genotipos ANDV y Buenos Aires/Hu39694 para transmitirse entre personas tiene profundas implicaciones para el control de infecciones en entornos sanitarios.[3] Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. recomiendan precauciones estándar para las infecciones por hantavirus en Norteamérica, donde no se ha documentado la transmisión de persona a persona. Sin embargo, este enfoque es insuficiente para entornos clínicos en el centro y sur de Argentina, donde circulan los virus ANDV-Sur y Buenos Aires/Hu39694.[3]

Para pacientes con sospecha o confirmación de infección por ANDV o Buenos Aires/Hu39694, las guías actuales de expertos argentinos y chilenos recomiendan el aislamiento respiratorio/por vía aérea en una habitación individual, preferiblemente con presión negativa y un mínimo de 12 renovaciones de aire por hora, o con unidades portátiles de filtración HEPA.[3] El personal sanitario debe ingresar a la habitación del paciente con una mascarilla FFP2/N95; y cuando se prevea el contacto con fluidos corporales, se requieren precauciones de barrera completas (bata, protección ocular, guantes, gorro médico desechable y cubrezapatos desechables). Para pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva, se recomienda ventilación, filtración del 99,9 % en la rama espiratoria y sistemas de succión cerrados para minimizar la generación de aerosoles.[41] El acceso de visitantes debe restringirse a una persona a la vez, cada una con un respirador N95 continuo. La experiencia clínica en Chile (datos no publicados) a principios de los noventa, cuando el diagnóstico era desconocido en el país, no demostró transmisión al personal sanitario con precauciones estándar.[45] Posteriormente, cuando se reconoció la transmisión de persona a persona, la mayoría de las unidades de cuidados intensivos implementaron precauciones contra gotas o contra la transmisión aérea durante al menos una semana. Se demostró la transmisión nosocomial en instalaciones estándar de un hospital de baja complejidad.[6]

Comunidad. Debido la ausencia de una vacuna, evitar la exposición ambiental sigue siendo la piedra angular de la prevención primaria. El control de la población de roedores, el almacenamiento hermético de alimentos, la ventilación adecuada de las instalaciones en zonas endémicas y el uso de equipo de protección personal (EPP) durante actividades de alto riesgo (limpieza de espacios infestados de roedores, trabajos agrícolas) son fundamentales.[10,34,46]

El reciente brote de hantavirus en ultramar ha demostrado como: la suposición de que las zoonosis transmitidas por roedores son solo propias de aquellas personas en contacto con reservorios regionales y se autolimitan geográficamente; puede ser falaz. A la vez que nos recuerda, que los patógenos con biología bien documentada aún pueden poner a prueba los sistemas de preparación cuando aparecen en entornos inesperados y pueden causar sorpresa y preocupación.

El virus Andes puso de manifiesto desde la Patagonia Argentina, que su propagación internacional le es factible. Sigue siendo incierto si la infraestructura clínica y de salud pública podrían adaptarse rápidamente y hacer frente a contingencias poco conocidas o desconocida con hantavirus; como fue con el COVID 19. Si bien, el primero parece no haber logrado expansión esta vez, el episodio del crucero debería impulsar el avance urgente de un camino para prevenir futuras contingencias similares. El brote en ultramar debería constituir una advertencia para la salud pública, y la provisión de recomendaciones a turistas en zonas endémicas constituirse en una prioridad. Tal vez, este brote, ponga de manifiesto la necesidad de mejorar globalmente la preparación ante ciertas enfermedades infecciosas en el turismo de aventuras.

Bibliografía:

1. Sami Afzal, Liaqa Ali, Anum Batool, Momin Afzal1, et. al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. Frontiers in Microbiolgy 2023. In: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1233433

2. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic Identification of a New Hantavirus Causing Severe Pulmonary Syndrome in Argentina. Virology. 1996 Jun;220(1):223–6. doi:10.1006/viro.1996.0305

3. Henry Puerta, César Cantillo, James Mills, Brian Hjelle, Jorge Salazar-Bravo, Salim Mattar. Hantavirus del nuevo mundo. Ecología y epidemiología de un virus emergente en//Latinoamérica.//Medicina/(B.Aires) 2006v.66 n.4 Buenos/Aires jul./ago. .En:https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000400013.

4. Martínez 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 Dec 3;383(23):2230–41. doi:10.1056/NEJMoa2009040.

5. Andes//virus.El//perfil//de//un//asesino.María/Ester/Lazaro.En:https://rdi.uncoma.edu.ar/bitstream/handle/uncomaid/15957/Hantavirus%20Andes,%20perfil%20de%20un%20asesino.%20Libro%20Digital%202020.pdf?sequence=1&isAllowed=y

6. Botten, J., et al. Shedding and Intracage Transmission of Sin Nombre Hantavirus in the Deer Mouse (Peromyscus maniculatus) Model. Journal of Virology, (2002). 76(15), 7587–7594.

7. Parisi M, Enría D, Pini N, Sabattini M. Detección retrospectiva de infecciones por hantavirus en la Argentina. Medicina (Buenos Aires) 1996; 56: 1-13.

8. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. Frontiers in Microbiolgy 2023 Samia Afzal, Liaqat Ali, Anum Batool, Momin Afzal, et. al. , In: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1233433

9. Cunto E, Lamberto Y, Saúl P, et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en la unidad de terapia intensiva. Medicina (B Aires). 2025;85:1198–1205.

10. Strella T, Echazarreta SE, Couto EM, et al. Controversias en hantavirus. Medicina (B Aires). 2025;85(2):363–375, http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00128-7.

11. López R, Espinoza M, Graf J, Mertz G, Ferrés M, Calvo M. Proteinuria in hantavirus cardiopulmonary syndrome: a frequent finding linked to mortality. Int J Infect Dis. 2021;110:466–468, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.026.

12. Parisi M, Enría D, Pini N, Sabattini M. Detección retrospectiva de infecciones por hantavirus en la Argentina. Medicina (Buenos Aires) 1996; 56: 1-13.

13. Guía para el equipo de salud: Diagnóstico, tratamiento y prevención del Síndrome Pulmonar por Hantavirus en Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional (BEN): En: https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/boletin-epidemiologico.

14. Enría D, Padula P, Segura E, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina: possibility of person-to-person transmisión. Medicina (Buenos Aires)1997; 58: 709-11.

15. Levis SC, Briggiler AM, Cacase M, et al. Emergence of hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Am J Trop Med Hyg 1995; 53: Abstract 441.

16. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. Virology. 1998 Feb; 241(2):323–30. doi:10.1006/viro.1997.8976

*17. María/EsterLazaro. EL*NIÑO*AND*ITS*IMPACTONHEALTH.In: https://www1.paho.org/english/gov/ce/doc283.pdf*

18. Childs JE, Krebs JW, Ksiazek TG, Maupin GO, Gage KL,Rollin PE,A household-based, case-control study of environmental factors associated with hantavirus pulmonary syndrome in the southwestern United States. Am J Trop Med Hyg. 1995;52:393–7. In: PubMedExternal LinkGoogle ScholarExternal Link.

19. Emiliano Muschetto, Gerardo Ruben Cueto, Regino Cavia, et. al. Long-Term Study of a Hantavirus Reservoir Population in an Urban Protected Area, Argentina. EcoHealth https://doi.org/10.1007/s10393-018-1360-3. In: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/96593/CONICET_Digital_Nro.6b67e9e1-07c1-4f70-98ee-5a395c94f177_J.pdf?sequence=11

20. Weissenbacher MC, Cura E, Segura EL, et al. Serological evidence of human Hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. Medicina (Buenos Aires) 1996; 56: 17-22.

21. Blond O. The Epuyén Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome, Argentina, 2018–2019. One Health Cases. 2023 Jun 13;ohcs20230018. doi:10.1079/onehealthcases.2023.0018.

22. Martinez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suárez P, Bogni L, Padula PJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome in

Argentina, 1995–2008. Emerg Infect Dis. 2010 Dec;16(12):1853–60. doi:10.3201/eid1612.091170.

23. Síndrome pulmonar por Hantavirus: a propósito de un caso. A Becherucci, T Diez, A Trepat, D Bagilet, M Diab, O Teglia. Med. intensiva, 99-103. 1997.

24. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henriquez 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 Jul;24(7):775–82. doi:10.1016/S1473-3099(24)00142-7.

25. Klein SL, Marks MA, Li W, Glass GE, Fang LQ, Ma JQ, et al. Sex Differences in the Incidence and Case Fatality Rates From Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome in China, 2004–2008. Clin Infect Dis. 2011 Jun 15;52(12):1414–21. doi:10.1093/cid/cir232

26. Hjelle B, Torrez-Martinez N, Koster F. Hantavirus pulmo nary syndrome-related from Bolivia. Lancet [letter]1996; 347: 57. 6.

27. Jonson A, de Souza L, Ferreira I, et al. Genetic in vestigation of a new hantavirus causing fatal HCPS in Brazil. J Med Virol 1999; 59: 527-35.

28. Levis S, Murzonov S, Rowe J, et al. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. J Infec Dis 1998; 177: 529-38.

29. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2026-DON599.

30. Gavrilovskaya IN., PeresleniE., Geimonen E., Mackow E.R. Pathogenic hantaviruses selectively inhibit beta3 integrin directed endothelial cell migration. Arch Virol. 2002 Oct;147(10):1913-31.doi: 10.1007/s00705-002-0852-0.

31. J S Duchin, F T Koster, C J Peters, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. N Engl J Med. 1994 Apr 7;330(14):949-55.doi: 10.1056/NEJM199404073301401.

32. Chandy S, Mathai D. Globally emerging hantaviruses: An overview. Indian J Med Microbiol. 2017 Apr-Jun;35(2):165-175.

33. Olachi J. Mezu-Ndubuisi & Akhil Maheshwari The role of integrins in inflammation and angiogénesis. Pediatric Research volume 89, pages1619–1626 (2021). In: https://www.nature.com/articles/s41390-020-01177-9.

34. Erich R Mackow 1, Nadine A Dalrymple 1, Velasco Cimica 1, Valery Matthys 1, Elena Gorbunova 1, Irina Gavrilovskaya. Hantavirus Interferon Regulation and Virulence Determinants. Virus Res. Author manuscript; available in PMC: 2015 Jul 17 . Virus Res. 2014 Jan 8;0:65–71. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.041

35. Ulloa-Morrison R, Pavez N, Parra E, et al. Critical care management of hantavirus cardiopulmonary syndrome.A//narrative//review.JCrit.Care.2024;84:154867,http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154867.

36. Cunto E, Lamberto Y, Saúl P, et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en la unidad de terapia intensiva. Medicina (B Aires). 2025;85:1198–1205. En http://refhub.elsevier.com/S2173-5727(26)00140-2/sbref0035 7.

37. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, et al. A Non-Randomized Multicentre Trial of Human Immune Plasma for Treatment of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Caused by Andes Virus. Antivir Ther. 2015 May;20(4):377–86. doi:10.3851/IMP2875

38. 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 Oct;57(10):4673–80. doi:10.1128/AAC.00886-13.

39. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B. 2017;93(7):449–63. doi:10.2183/pjab.93.027.

40. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2021 Feb;9(2):196–206. doi:10.1016/S2213-2600(20)30511-7

41. Valenzuela G, Barahona K, Rojas C, Barrera A, Henríquez C, Martínez-Valdebenito C, et al. Beyond ECMO

Survival: Long-Term Symptom Burden and Quality-of-Life Impairment in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Survivors. Viruses. 2025 Sep 15;17(9):1241. doi:10.3390/v17091241.

42. Paulsen GC, Frenck R, 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 Jan 12;229(1):30–8. doi:10.1093/infdis/jiad235.

43. V. Chediack, M. Calvo, E. Cunto et al. V. Chediack, M. Calvo, E. Cunto et al. Hantavirus infection: A narrative review focusing on epidemiology, diagnosis, infection control and treatment in the era of globalisation. https://doi.org/10.1016/j.medine.2026.502523, Medicina Intensiva.

44. Martinez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, et al. Person-to-person household and nosocomial transmission of Andes hantavirus, Southern Chile, 2011. Emerg Infect Dis. 2014;20(10):1629–1636, http://dx.doi.org/10.3201/eid2010.140353.

45. Toledo J, Haby MM, Reveiz L, Sosa Leon L, Angerami R, Aldighieri S. Evidence for human-to-human transmission of hantavirus: a systematic review. J Infect Dis. 2022;226(8):1362–1371, http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab461.

46. Pablo A Vial, Marcela Ferrés, Cecilia Vial, Jonas Klingström, Clas Ahlm, René López, Nicole Le Corre, Gregory J Mertz. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. www.thelancet.com/infection Vol 23 September 2023.