



Fe en el plasma

Hace siete años, un equipo de infectólogos, liderado por el doctor Pablo Vial, comenzó a diseñar un tratamiento experimental contra el virus hanta: ocupar los anticuerpos de la sangre de los sobrevivientes para curar a los enfermos. Tras lograr bajar la mortalidad de un 32% a un 14%, hoy buscan la forma de masificar la terapia a todo el país.

[Por Nicolás Alonso // Ilustración: Vicente Reinamontes]

Su sangre, por algún motivo, es la respuesta. Lo sabe Paulina Walker, decoradora de interiores de 32 años, y por eso en los últimos años ha tenido que ir cuatro veces a la Clínica Alemana, y se ha sentado tres horas para que le saquen casi un litro de ella, le separen el plasma, y vuelvan a inyectársela en las venas. No es particularmente grato, pero siente que tiene que hacerlo: de eso depende la vida de personas que no conoce ni conocerá nunca.

De una u otra forma, ya lleva 18 años siendo la esperanza, desde que se contagió en 1997 el virus hanta en un paseo familiar a las termas de Chillán. Chile vivía su segundo verano de pánico luego de los primeros casos diagnosticados, y el suyo, a los 14 años de edad y tras diez días en coma, adquirió relevancia pública. Ese mismo verano, en Coyhaique un brote feroz había enfermado a 25 personas, y su repentina recuperación de un virus que para entonces mataba a seis de cada diez personas, fue una noticia que dejó preguntas abiertas. Tanto en doctores como en pacientes.

Lo que vino después fueron las entrevistas, los controles médicos periódicos y poco a poco la normalidad. Sólo que ahora cada cierto tiempo la interrumpían –aún lo hacen–, los llamados de gente desesperada, familiares de enfermos de hanta, queriendo replicar exactamente su trazado: qué doctor, en qué clínica, cada detalle. La esperanza por imitación. Un día de 2005, un nuevo llamado, esta vez del otro lado de la historia, hizo que las cosas cambiaran.

Al teléfono estaba Pablo Vial, el doctor que la había tratado en su victoria personal sobre el hanta, y hoy decano de la Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo y director del Programa Hantavirus en Chile, que une a clínicas, hospitales y universidades nacionales con otros de EE.UU. y Panamá. Le explicó: habían diseñado un nuevo tratamiento experimental contra el virus, que consistía en extraer plasma de la sangre de las personas que habían sobrevivido a la enfermedad –y que, habían descubierto, lo conseguían por tener una cantidad mayor de anticuerpos neutralizantes–, para que fuera a dar la batalla al cuerpo de otras personas. Más tarde le dirían algo más: de entre todos los sobrevivientes registrados, su sangre era la más poderosa.

–Yo me salvé yo misma, y no se sabe bien por qué. Pero creo fielmente en que tu plasma debe ser un antídoto para curar a otras personas. Me siento con la responsabilidad de hacerlo.

No ha sido la única. Desde 2008 a la fecha, el doctor Vial, junto a los infectólogos Marcela Ferrés de la U. Católica y Mario Calvo de la U. Austral, han liderado una investigación que incluye a otra quincena de científicos chilenos y estadounidenses detrás de un solo objetivo: aplicar plas-

ma de sobrevivientes de hanta a enfermos críticos, para comprobar si es capaz de vencer a una enfermedad que sigue registrando más del 30% de mortalidad en los afectados en Chile, infecta al menos a medio centenar de personas por temporada, y es absolutamente impredecible. Donde florezcan la quila o el coligüe, dos especies de caña chilena, allá irán los ratones de cola larga. Si cerca del 2% de ellos tiene normalmente el virus, en esas ratadas (invasiones de ratas) la cifra puede llegar hasta el 10%.

–Es complejo. Les pides a los médicos generales que diagnostiquen una enfermedad que jamás han visto, y que se parece a un montón de otros virus –dice Mario Calvo, jefe de la UCI del Hospital de Valdivia–. Yo he estudiado esto desde el principio, he diagnosticado unos 30 casos, y aun así dos veces personas con hanta me ha parecido que no lo eran.

Pese a su lamento, el infectólogo está entusiasmado. Sabe que los resultados del estudio con plasma que realizó junto a Vial y Ferrés, publicados el año pasado en la revista *Antiviral Therapy*, podrían cambiarlo todo. En ese artículo consignaron que en los cuatro años de investigación, 63 de los 199 pacientes que recibieron el tratamiento convencional contra el hanta en Chile murieron. Pero de otros 29 que decidieron someterse al tratamiento experimental con plasma, en hospitales y clínicas de Valdivia y Santiago, sólo murieron 4. Un 32% contra un 14% de mortalidad.

Para eso, tuvieron que hacer un esfuerzo mayúsculo de recolección de donantes, a cargo de la doctora Francisca Valdivieso, y traslado del material en sus propios autos en viajes de Santiago al Sur. A la fecha, ya tienen 35 sobrevivientes que al menos han donado una vez, y varios que lo



Desde 2008 a la fecha, el doctor Vial y los infectólogos Marcela Ferrés y Mario Calvo han liderado un trabajo que incluye a investigadores chilenos y estadounidenses detrás de un objetivo: aplicar plasma de sobrevivientes de hanta a enfermos críticos, para comprobar si vence a la enfermedad.



El infectólogo Pablo Vial en su laboratorio de la Clínica Alemana, donde su equipo extrae las donaciones de plasma inmune.

hacen cada seis meses.

Uno de los últimos en llegar, veinteañero y estudiante de Medicina, es la nueva estrella en esa lista. Por algún motivo, tiene la sangre tan poderosa como Paulina Walker.

CAMBIO DE ESTRATEGIA

Dos años antes había aparecido el hanta por primera vez en Estados Unidos, en la frontera entre Nuevo México, Arizona, Utah y Colorado: una fiebre hemorrágica que generaba una respuesta inmune desproporcionada, llenando de líquido los pulmones y causando la muerte rápidamente. Era tan terrible que ninguno de los cuatro estados aceptó que lo asociaran a su territorio: lo llamaron el Virus Sin Nombre. En Argentina y Chile apareció de forma simultánea en 1995, y se llamó virus Andes. Era muy similar, sólo que esta versión –pronto se sabría– no sólo se contagiaba de ratones a personas, sino también entre individuos. Y era más agresivo.

Los primeros casos habían sido dos familias que se habían contagiado en Niebla, y en ambos uno de los progenitores

había muerto. Marcela Ferrés, que entonces trabajaba con Pablo Vial en el Laboratorio de Infectología y Virología Molecular que éste dirigía en la U. Católica, fue enviada al Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades, en Atlanta, a analizar las muestras y aprender todo lo posible sobre el virus. Lo que allí descubrió fue preocupante: los familiares de las víctimas también tenían rastros de haber enfermado en el pasado. De pronto, muchas muertes inexplicables en el Sur comenzaron a tener sentido. Hoy, Vial y Ferrés tiene pruebas fundadas de que los descendientes de indígenas chilenos son menos propensos a padecerla. En 1997, Pablo Vial comenzó a recibir las muestras que antes eran enviadas a Argentina. Había decenas de enfermos en Coyhaique, con una mortalidad sobre el 60%, y los infectólogos recibieron una propuesta: Gregory Mertz, uno de los mayores expertos a nivel mundial, de la U. de Nuevo México, les ofreció postular en conjunto a fondos públicos estadounidenses para hacer un completo estudio del hanta en Chile. Recibieron dos millones de dólares, que han renovado cada cinco años hasta hoy. Con eso, Vial y su

equipo se pasaron cinco años mapeando a todos los roedores de Chile, cómo infectaban, cuánto era el periodo de incubación, cómo podía diagnosticarse rápidamente y cómo se lograba enfrentar el virus. En los siguientes años, el aluvión de información logró bajar la mortalidad al 30% que hasta hoy bordea.

—Sentíamos mucha impotencia de la alta letalidad que tenía la infección y los pocos instrumentos que teníamos para manejarla —dice Pablo Vial—. Esto afecta a personas jóvenes, en promedio de 23 años, en pleno desarrollo. Y era indetectable, por eso se hizo todo un esfuerzo de intentar describir lo mejor posible cómo se comportaba este virus en el cuerpo humano.

Los avances fueron diversos, desde entender los tiempos de la enfermedad, hasta mejorar los respiradores que mantienen con vida a los pacientes críticos. Una de las claves la obtuvo Marcela Ferrés, quien analizando junto a Vial el método de contagio entre las personas, descubrió que el virus tenía 15 días de incubación antes de manifestarse. En un *paper* publicado en 2007, propusieron una nueva manera de diagnosticar, que hoy es común en los procedimientos: el RT-PCR, una técnica de biología molecular que detecta el genoma del virus en la sangre. Pero los pacientes, que suelen contagiarse en zonas rurales, seguían llegando tarde al tratamiento. Antes de hacer el clic definitivo, se pasaron ocho años detrás de una pista falsa, probando corticoides en pacientes con la idea que bajando la respuesta del sistema inmunológico podían evitar la muerte por colapso de los pulmones. Cuando los resultados ya eran evidentemente neutros, Pablo Vial entendió que tenían que hacer lo contrario. Era 2006, y ya tenían datos de que los pacientes que sobrevi-

vían solían tener niveles altos de anticuerpos neutralizantes, pero no había un patrón común que determinara la presencia de ellos. Simplemente, algunas personas tenían esa respuesta en la sangre. Le propuso al equipo traspasarlos entre sobrevivientes y enfermos.

Eduardo Morel, sobrino de la ex primera dama Cecilia Morel, ha sido a la fecha uno de los casos más graves que ha tratado el equipo. En octubre de 2013, llegó en estado crítico luego de contraer el virus en una fundición de cobre de Madeco, en San Bernardo, donde era gerente de Operaciones. Por la diferencia de temperatura —3 grados afuera, 40 adentro—, el lugar se solía llenar de ratones, y cuando la planta fue cerrada, él tuvo que supervisar el desmantelamiento de todo el lugar. Cuando llegó a la Clínica Alemana, apenas podía respirar. Luego cayó 15 días en coma.

Entremedio, le dieron la extremaunción y estuvo prácticamente muerto por dos días. A su familia, los doctores le dijeron que pronto iba a morir. Solamente, agregaron, podían intentar una terapia experimental: un plasma que estaba dando algunos buenos resultados, pero que era suministrado bajo la autorización firmada de los familiares del paciente.

Cuando Eduardo despertó, Vial le explicó que la sangre de otro le había salvado la vida.

—Yo no estaría vivo si no fuera por eso —dice Morel—. Este mes doné por primera vez.

LA PUERTA INDICADA

A sus 42 años, la historia del infectólogo Mario Calvo y el hanta es un asunto personal. Ex alumno de Pablo Vial, cuando era estudiante de Medicina le tocó atender a los primeros dos casos de muerte por hanta que se registran en Chile, las dos familias de Niebla. Uno era su profesora de inglés. Cuando estaba haciendo el internado en Puerto Montt, le tocaron los primeros diagnósticos certeros, y poco después vio partir a una familiar suya por la enfermedad. En plena zona roja, ha diagnosticado decenas de casos, y ha visto morir a seis personas. El último, hace sólo dos semanas, no alcanzó a recibir el plasma. Pese a todos los avances, dice que muchas veces los pacientes llegan tarde, por diagnósticos incorrectos, y es poco lo que se puede hacer. La clave, explica, es lograr que lleguen con vida al quinto día. Entonces hay esperanza.

Hoy es el miembro del equipo que más ha aplicado el plasma, y el más entusiasta. Está convencido, por lo que le ha tocado ver, de que han dado con la puerta que puede llevar a una cura.

—Hubo pacientes que parecían evolucionar mal y a las cinco horas de recibir el plasma empezabas a notar que se

|||||

Para Mario Calvo, el hanta es un asunto personal. Ex alumno de Pablo Vial, cuando era estudiante le tocó atender los primeros dos casos de muerte por hanta en Chile. Uno era su profesora de inglés. Poco después, vio partir a una familiar suya por el mismo virus.

frenaba. Puede que no sea la estrategia final, pero nos muestra un camino, nos dice que por la vía inmunológica la cosa funciona. Desde que estamos con plasma no se nos ha muerto ningún paciente joven. De 14, ninguno.

El equipo coincide en que falta perfeccionar muchas cosas para transformar el plasma en una solución mayor. Lo primero es masificarlo: Calvo quiere empezar a tomar donaciones de plasma en sobrevivientes de Valdivia, y están en conversaciones iniciales con el Ministerio de Salud para diseñar una estrategia que lo lleve al resto del país. Pero la verdadera solución pasaría por lograr hacer un plasma sintetizado, para no depender de donantes, demasiado escasos e impredecibles. El problema, como suele suceder en las enfermedades raras, es convencer a la industria de que haga medicamentos costosos para una demanda naturalmente baja.

En principio, están tratando de identificar los anticuerpos claves para comenzar a producirlos en el laboratorio en dosis más concentradas. Ya hay grupos que los están apoyando en EE.UU., Suecia y Alemania, pero todavía la idea de un remedio masivo parece lejana.

–Se podría hacer un suero sintético, y para eso hay que descubrir cuál es el pedacito del virus que estimula mejor –dice Marcela Ferrés–. Habría que sintetizar de forma artificial los mejores anticuerpos, probarlo en ratones y humanizarlo, no es tan difícil. El problema es el costo.

Pese a esto, Vial, Ferrés y Calvo mantienen la esperanza de alcanzar a ver, aunque no sea desde sus laboratorios, una cura para la enfermedad que vieron nacer en Chile, que pasaron la mayor parte de sus vidas tratando de entender, y que también esperan ver morir.

Sería algo así como el sueño de un infectólogo. 🇨🇱