



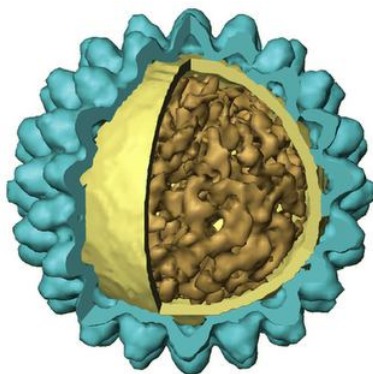
**BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE - DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS  
N° 6 / 09 de Marzo de 2012**

**Virus de Schmallenberg. Un ejemplo típico actual de la emergencia de una enfermedad vírica.**

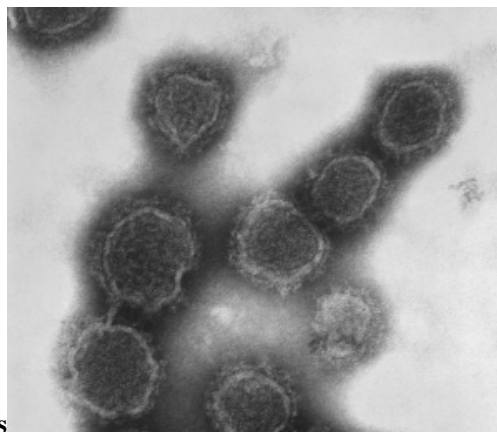


**European Centre for Disease Prevention and Control**

El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) emitió una alerta el 20 de enero, respecto al hallazgo de un nueva especie de virus denominado provisoriamente *Virus Schmallenberg* (SBV) de genoma ARN de polaridad negativa perteneciente al género *orthobunyavirus*, familia *bunyaviridae*. Fue detectado por primera vez el 18 de noviembre de 2011 en un ternero en la ciudad alemana de Schmallenberg (lo que le dio su nombre), situada en Renania del Norte-Westfalia (1,2), en muestras de una explotación de bovino lechero. Este nuevo virus provoca una enfermedad que afecta al ganado vacuno, ovino, caprino y muy recientemente un ejemplar de visón en Alemania. Esta situación representa un ejemplo típico de lo que es la emergencia de una enfermedad vírica (en este caso en ganado).



**Bunyavirus**



Los virus de la familia *bunyaviridae* son esféricos y presentan un genoma que se compone de tres segmentos ARN de cadena simple además de una proteína (de color dorado en la imagen). La capacidad de combinación genética de los *bunyaviridae* es muy elevada, por lo cual es factible que aparezcan de forma natural nuevas variedades

en la naturaleza. Los Bunyavirus se encuentran fundamentalmente en Asia, Australia, África y el Medio-Este (Israel). Estos virus no se han aislado antes en Europa y son transmitidos por insectos vectores (mosquitos flebotomes). Es parecido al virus influenza, que tiene 8 segmentos diferentes, debemos recordar que mientras más segmentos tiene un virus, más preocupación existe por la mayor posibilidad de mezcla de genes y mutaciones que pueden llevar a una evolución rápida. Existen dos Bunyavirus que producen enfermedad en el hombre (fiebre hemorrágica del Congo con la garrapata como vector y recién el 2009 se determinó que otro Bunyavirus estaba asociado al síndrome de fiebre severa con trombocitopenia. Sin embargo, **ninguno de los virus Bunyavirus genéticamente más cercanos al virus Schmallerberg** han demostrado capacidad de infectar al hombre. De hecho, el virus Schmallenberg se parece extraordinariamente a los virus Shamonda, Aino y Akabane, especialmente al primero, ya que en uno de los segmentos del genoma analizados, concretamente un trozo de 702 nucleótidos del segmento S, guarda un 97% de homología con éste. A falta de finalizar los análisis de homología, lo por ahora encontrado **sugiere** que *Schmallenberg* y *Shamonda* serían variantes muy próximas de una misma especie vírica. Tal vez hacen falta algunos estudios adicionales para determinar si el virus Schmallenberg es un nuevo virus “de verdad” o bien es un virus ya conocido que se ha diseminado a una nueva área geográfica.

Al 2 de marzo del 2012, 820 animales en Alemania han resultado positivos al virus Schmallenberg (SBV), lo que incluye: 66 vacunos, 716 ovejas y 38 caprinos. En Holanda, Bélgica y Reino Unido (ha sido identificado en 74 haciendas del sur, suroeste y este de Inglaterra), Francia y Luxemburgo también han notificado al ECDC casos de virus Schmallenberg, la mayoría en ovejas. El problema parecía estar focalizado en la zona Nor-Oeste de Europa circunscribiendo el origen del brote: la ciudad de Schmallenberg en Alemania. Sin embargo, más recientemente se ha notificado su aparición en Italia (corresponde a la muerte de una cabra parturienta en Treviso, Norte de Italia, donde se comprobó el virus en la cabra afectada, aunque no en otras 5 cabras y una vaca de la misma granja) y Luxemburgo. Luxemburgo no extraña, pues está rodeado de países ya afectados, pero Italia es más preocupante, en particular para el sur de Europa, como España. Existe así la posibilidad, de que lo que se aprecia de momento, resulte ser la punta del iceberg.

Alemania desarrolló la tecnología de diagnóstico, la cual puso a disposición de los otros países de la Comunidad Europea. Los primeros en implementar la técnica de laboratorio deben haber sido los países alrededor de Alemania y así han sido ellos los que detectaron a continuación el virus en otros países, lo cual podría corresponder a una expansión desde Alemania, pero también pueden haber estado allí desde el inicio sin haber sido detectados.



Friedrich-Löffler Institut, Riems. Alemania

En el verano-otoño del 2011, ganaderos y veterinarios de Renania, detectaron que algo andaba mal con sus vacas lecheras: tenían fiebre, diarrea y producían menos leche. Enviaron muestras de los animales enfermos al laboratorio de referencia dentro de su sistema de vigilancia veterinaria (Friedrich-Löffler Institut (FLI)). Tras descartar enfermedades conocidas (pestivirus, lengua azul, fiebre aftosa, fiebre del valle del Rift, etc.) con todo negativo, decidieron estudiar el caso en más detalle. Unos pocos años atrás se habrían aplicado técnicas “genéricas” para detectar algún patógeno relacionado a nivel genético o haber efectuado aislamiento vírico, microscopía electrónica y haberlo asignado a un virus semejante ya conocido después de algunos meses de estudio. Pero en el 2012, el FLI posee desde hace poco otra tecnología: la metagenómica que consiste en “leer” las secuencias de nucleótidos de los ácidos nucleótidos presentes en la muestra (se explicará con más detalle más adelante). Así, el análisis comparativo de material genético efectuado en el Friedrich-Loeffler Institut (FLI, Alemania) llevó a la presunción de que el virus causante de este brote pertenece al serogrupo Simbu (virus Shamonda, Aina, Akabane). El virus fue posible aislarlo, cultivarlo y replicarlo. El nuevo virus también se aisló desde tejido cerebral de corderos recién nacidos con malformaciones congénitas. Estos hallazgos fueron refrendados en Holanda. Aún no hay certeza acerca de si este virus exótico ha sido introducido recientemente en Europa o si ya ha estado presente en rumiantes por algún tiempo.

La Unión Europea considera “improbable”, pero no descarta que el nuevo virus, que afecta al ganado ovino y bovino, pudiera transmitirse a los humanos, según señala un informe del ECDC. Hasta la fecha no se ha detectado ningún contagio del virus a personas, pero el análisis de riesgo publicado por el ECDC concluye que la **eventual contaminación del virus de los animales a los humanos “es improbable, pero no se excluye”**.

La enfermedad provoca dos cuadros clínicos diferentes:

-Cuadro con fiebre de corta duración, diarrea severa, fiebre, pérdida de apetito, abortos y disminución de la producción de leche de hasta un 50% que remite en menos de una semana. Esta sintomatología ha aparecido cuando los vectores de la enfermedad (mosquito flebótomos) son activos, verano y otoño de 2011. Afectando principalmente al ganado vacuno. Hasta aquí, el cuadro clínico es muy parecido al que provoca la llamada “lengua azul” (es una enfermedad infecciosa no transmisible estacional que afecta a rumiantes y que se caracteriza por el síntoma de una lengua tumefacta y en ocasiones cianótica). Incluso los servicios veterinarios locales pensaron primero que se encontraban frente a una variante del mismo.



**Malformación congénita en cordero**

-La segunda forma de presentación corresponde a malformaciones congénitas en corderos, cabritos y terneros, en que con mucha frecuencia la madre no ha presentado síntomas de la enfermedad. Esta presentación clínica se ha descrito a partir de diciembre 2011, sobretodo en ovinos. Las principales malformaciones observadas han sido: malformaciones de extremidades, escoliosis, hidranencefalia, artrogriposis, hipoplasia de cerebelo y aumento del tamaño del timo.

Otras especies que se han descrito en la literatura como susceptibles a los virus del serogrupo Simbu son: cerdo, búfalo, camellos, ciervos, caballos y perros. Sin embargo en Europa, no hay ningún caso descrito en estas especies en relación al virus de *Schmallenberg* (SBV).



El virus de Schmallenberg ha atacado principalmente a las ovejas, ya que 172 de los 186 casos detectados en Alemania están en relación con las ovejas. Sin embargo, dado el daño que producen en el nacimiento y el período de gestación y teniendo en cuenta que el periodo de gestación en las vacas es más largo, puede haber una mortalidad significativa en el ganado bovino en los meses de febrero y marzo.

La transmisión de la enfermedad parece ser a través de la picadura de mosquitos flebótomos, aunque no está confirmado. Los recién nacidos, podrían verse afectados a través de la placenta (tampoco ha sido probado). A los animales sospechosos se les debe tomar muestra de sangre para análisis. En el caso de animales sospechosos muertos o abortos se les debe tomar muestra de cerebro o bazo para análisis, La prueba que se

realiza es RT-PCR por método desarrollado por el Instituto Friedrich Loeffler de Alemania (2) que posteriormente debe corroborarse (están en desarrollo métodos que incluyan serología que facilitarán el diagnóstico y que serán útiles para la identificación de las nuevas zonas geográficas afectadas).

Al **Mapa N° 1**, muestra el inicio del brote en el mes de diciembre 2011. Se encuentra señalada la ciudad de Schmallenberg donde se describe el primer caso (que dio el nombre al virus) y su expansión inicial alrededor de la ciudad y hacia el noroeste de Alemania. El **Mapa N°2** muestra la situación epidemiológica dos meses más tarde (febrero 2012). En febrero, se observa un compromiso generalizado del Noroeste de Europa, incluyendo ahora toda Alemania, Holanda, Norte de Francia, Francia, extremo Sur Este del Reino Unido, norte de Francia, toda Bélgica, Holanda y Luxemburgo. A mi entender es preocupante la situación, como muy rápidamente, se va extendiendo por Europa a partir del foco inicial. Acaba de llegar Italia y a este ritmo alcanzará rápidamente España y el Centro-Este de Europa.

Los escenarios epidemiológicos posibles en este momento son:



a. Áreas donde se han producido infecciones en animales sin exposición previa al patógeno, produciendo enfermedad clínica en animales adultos y como consecuencia infección de rebaños, malformación de fetos

b. Áreas donde ocurrió infección en el pasado y parte de la población animal está inmune y donde no se observarán malformaciones congénitas o en un nivel bajo (fundamentalmente no notificadas).

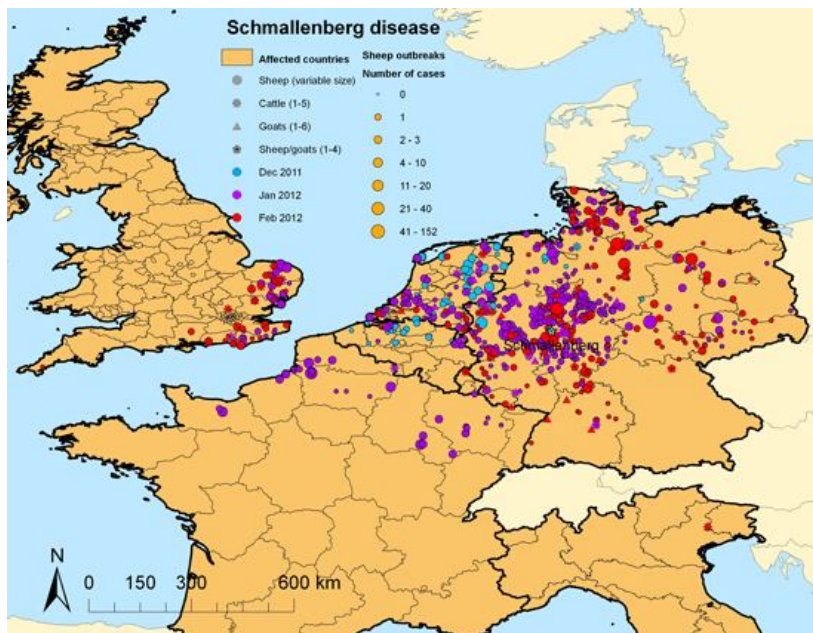
c. Áreas donde el virus no ha llegado antes por lo que existe población susceptible.

Dado que no existe suficiente información disponible, en Europa se sugiere emplear la misma Guía Epidemiológica del virus de la lengua azul

**Mapa N° 1. Enfermedad de Schmallenberg. Distribución del brote inicial en Alemania. Diciembre 2011**



**Mapa N° 2. Enfermedad de Schmallenberg. Distribución mensual del brote en Europa. Diciembre 2011 - Febrero 2012**



**Puntos celestes: Diciembre, Puntos violetas: Enero, Puntos rojos: Febrero**

De momento el ECDC y la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) mantienen el principio de cautela, por lo que no descartan la posible afección humana.

Según la información epidemiológica disponible. El personal que mantiene un estrecho contacto con animales no ha tenido síntomas compatibles, por lo que resultaría poco probable que afecte al ser humano. Aún así se recomienda extremar las precauciones por parte del personal a cargo de animales infectados (3). Corresponde recordar que ante la consulta de la probable transmisibilidad al hombre, el Director General de Sanidad de España, contestó: “sólo le falta eso para ser la tormenta perfecta”.

Hay que recordar que la enfermedad de *Schmallenger* es una enfermedad vectorial que puede estar ligada a los posibles fenómenos de modificación del clima locales (relacionados con la temperatura y los movimientos de dispersión de los mosquitos de una a otras zonas del planeta). Además ha tenido una diseminación peligrosamente rápida en comparación con el virus de la lengua azul (en dos meses se ha extendido tanto como la lengua azul en dos años). Al 26 de febrero, se informa que el virus se ha detectado a la fecha, en 1.464 granjas ganaderas europeas, lo que implica un impacto económico significativo para la Región y el virus se expande con gran rapidez.

Por otra parte, un factor positivo, es que el virus tiene capacidad de producir anticuerpos neutralizantes, y por lo tanto no resultaría complejo, elaborar una vacuna efectiva. Aunque de momento, no existe vacuna contra el virus ni tratamiento específico. Además un antecedente importante es que la viremia es corta, variando entre 2 a 5 días, lo que conlleva una propagación más moderada. Como ya se dijo, este virus fue caracterizado en el Friedrich-Loeffler Institut (FLI) a través de análisis metagenómico y aislamiento viral en cultivo celular. Donde se demostró que este virus es parte del serogrupo Simbu (SBV), familia Bunaviridae género Orthobunyavirus.

Hasta ahora nadie ha notificado en Europa infección humana por el virus Schmallenberg, sin embargo se recomienda a los granjeros medidas de higiene en la manipulación de animales enfermos, mientras se desarrollan test apropiados para detectar acaso los trabajadores en contacto con animales infectados han sido infectados, tengan o no síntomas.

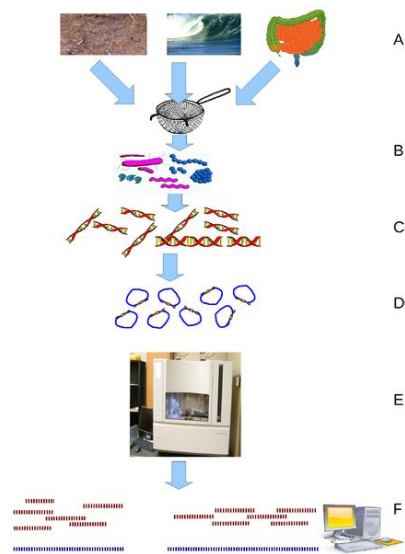


**Mosquito flebótomo**

Estos mosquitos son insectos pequeños, con pilosidades y dos alas (2-3 mm. de largo) no emiten zumbidos al volar y son de color pajizo claro o marrón oscuro. Esta vía de transmisión utilizada por los virus del serogrupo Simbu implica que la transmisión durante el invierno es muy limitada, si es que es posible, y horizontal (animal a animal). La transmisión por consumo de carne o similar no existe o es muy poco probable. Los virus Simbu tienen el potencial de causar defectos congénitos, lo que ha sido notificado en Australia, Japón, Turquía e Israel (4). Su estructura genética es más cercana a los virus Shamonda, Aino y Akabane, los cuales dentro del serogrupo Simbu, no causan enfermedad en el hombre. Los virus Simbu pueden ser identificados por PCR, seroneutralización, inmunofluorescencia indirecta. Sin embargo, estos test no resultan prácticos para vigilancia masiva.

Para enfrentar este tipo de emergencia **es fundamental la colaboración entre los servicios de salud humano y animal.**

El reciente “descubrimiento” del virus de Schmallenberg (SBV) se debe a las técnicas metagenómicas (5), también llamada genómica ambiental o genómica de comunidades, cuyo uno de los primeros usos iniciales fue la secuenciación de la comunidad microbiana de aguas del Mar de los Sargazos realizado por Venter (6). La metagenómica corresponde a un conjunto de técnicas que permite obtener todos los fragmentos de ADN y ARN (huellas genéticas) que contiene una muestra concreta, para luego traducirlos a un lenguaje que pueda ser leído (secuenciación) y compararlos con todas las “huellas genéticas” conocidas y publicadas hasta el momento, almacenadas en bases de datos como GenBank (7). Esta metodología se puede resumir así:



#### Etapas de la metagenómica

- Primero se elimina todo el material genético no encapsulado (ácidos nucleicos del hospedador, para evitar la amplificación del mismo, que enmascararía la amplificación del virus). Se hace por tratamiento enzimático que elimina el ADN y ARN que no está “protegido”. Al final sólo quedan los ácidos nucleicos virales.
- Amplificación de todo el ADN y ARN mediante PCR convencional, usando cebadores se unen a todo el ADN y ARN presente en la muestra.
- Secuenciación a gran escala (la plataforma más utilizada es pirosecuenciación, pero también puede utilizarse sanger o ultrasecuenciación).
- Análisis informático de las millones de secuencias obtenidas (traducidas a un lenguaje legible) y comparación de las mismas con las secuencias que se encuentran en todas las bases de datos (Gen Bank, EMBL, DDBJ, etc.). Así por homologación se identifican los agentes virales presentes en la muestra problema.

El principal problema del método es el costo de la pirosecuenciación, pero a la metagenómica con toda razón se le ha denominado “un viaje a las estrellas” (8).

Para que se hagan una idea, si con las tecnologías convencionales de la época se tardó aproximadamente 13 años en secuenciar el primer genoma humano completo (unos 6.000 millones de nucleótidos), y costó unos 2.000 millones de € en la actualidad, esto es, 11 años después de ese hito, la metagenómica permite hacer ese trabajo en una semana por unos 2.000 €

En el caso del virus *Schmallenberg*, unas secuencias peculiares llamaron la atención de los investigadores alemanes: en el “ovillo obtenido” había secuencias de un tipo de virus, de la familia de los **Ortobunyavirus**, que no es habitual en Europa, y del que se sabe que algunos representantes pueden infectar a las vacas y producirles una enfermedad. Con todas las secuencias obtenidas lograron “tirar del hilo” y reconstruir la **secuencia completa de ARN del virus**, y las compararon con las secuencias similares



que había disponibles en las bases de datos públicas. Se trataba de un virus muy parecido al virus **Shamonda**, otro ortobunyavirus dentro del serogrupo **Simbu**, que afecta a bovinos y que fue aislado en Japón. El saber a qué virus se parece ayuda mucho en las investigaciones: estos virus al parecer son transmitidos por **picaduras de artrópodos**, probablemente *Culicoides* (como la lengua azul) o mosquitos. También parece que se transmite por la **vía transplacentaria**. Del mismo modo, los conocimientos sobre la secuencia del nuevo virus y su parecido con otros ortobunyavirus del mismo serogrupo han ayudado en el aislamiento del mismo en cultivo, que se ha conseguido en células derivadas de un posible vector *Culicoides*. El virus aislado o tomado de muestras de animales infectados ha sido inoculado en vacas, que han desarrollado la infección y los signos clínicos de la enfermedad, lo que da por cumplidos los clásicos **postulados de Koch** para este virus y la enfermedad que produce.

Se puede informar que hasta el momento, más de 1.000 granjas europeas, la mayoría de ovino, están afectadas por este virus. En España, por el momento, no se ha detectado ningún caso, pero ya se ha puesto en marcha un programa nacional de vigilancia del virus SBV en todas las comunidades autónomas para localizar, en el menor periodo de tiempo posible, los casos sospechosos.

En la cuarta reunión de la comunidad europea del “Regional Steering Committee for Europe of the Global Framework for the Progressive Control of Transboundary Animal Diseases del 26-27 enero 2012 en Bruselas, se acordó: “que en el contexto actual del conocimiento epidemiológico de la infección por el virus *Schmallenberg* en Europa, no se impondrán restricciones de comercio a los países que notifican la enfermedad, monitorean su desarrollo, el virus se sigue expandiendo y se está investigando en otros países estimulado su vigilancia, la investigación y la cooperación. Aunque no existen evidencias que lo justifiquen, algunos países han aplicado barreras de ingreso de rumiantes y sus productos (animales, carne, semen y embriones).

Por el momento no existe vacuna ni tratamiento específico para la enfermedad.

Por el momento, las únicas barreras comerciales por la enfermedad las ha interpuesto Rusia, que ha prohibido la importación de cabezas de ganado comunitario desde los países donde se ha detectado el virus.

**Comentario del editor:** Pese a la información disponible, la alerta presentada conlleva algunas inquietudes: no existe certeza absoluta acerca de cómo se extiende la enfermedad de un animal a otro y menos cómo se traslada de un país a otro (mosquitos infectados o animales infectados). Se podía predecir que si se trata de mosquitos, la infección debía continuar desde Alemania hacia el SurEste del Reino Unido en base a los patrones de dispersión del viento en la zona, que es lo que efectivamente puede haber ocurrido. Sin embargo, todo estaría claro si estuviera ocurriendo en verano. Ahora, en pleno invierno, no es una buena época para la expansión de enfermedades transmitidas por vectores de este tipo ya que la actividad de estos insectos con el frío desaparece para resurgir en primavera y alcanzar máximos en verano y otoño. Si esto resultara correcto, las verdaderas “expansiones” se producirían más adelante. Nos queda otra posibilidad: la enfermedad ya estaba expandida por Europa desde el verano/otoño del 2011 y sólo fue detectada en diciembre, fecha en que los granjeros de Schmallemberg advierten el problema y se toman las primeras muestras para estudio de laboratorio en Alemania, lo que afortunadamente coincide con la disponibilidad de la tecnología metagenómica en el Friedrich-Löffler Institut. Identificado el agente, se divulga el diagnóstico probable y la preocupación diagnóstica parte, evidentemente, por

Boletín Laboratorio y Vigilancia al Día

los veterinarios de las regiones cercanas a Schmalleberg en Alemania y de allí a los países limítrofes de Alemania en la zona Noreste de Europa. Así cada uno de los países alrededor de Alemania, ahora alertados, efectúa seguimiento en las granjas locales, toman muestras, se investiga el fenómeno y se confirma una epidemia que en realidad ya existía en gran parte de Europa por meses en forma desapercibida. Así el responsable sería el mosquito desde el verano-primavera pasado, es decir meses antes de la detección efectiva de los animales enfermos a fines de noviembre del 2011 y una segunda ola se produciría en la próxima primavera-verano 2012.

Otra alternativa, menos probable, es que el fenómeno se haya iniciado efectivamente en noviembre y que exista otra forma de transmisión en juego en que no influya la temperatura ambiental: ¿Infección directa de animal a animal? ¿Existe otro vector no identificado, como ratones?. En pleno invierno, con los mosquitos en reposo o muertos, no puede explicarse en este momento estacional en Europa una expansión epidemiológica aparentemente en curso como la que reflejan los datos de dicha región (comparar **Mapas N° 1 y 2** separados por dos meses), por lo tanto lo más probable sería la primera hipótesis que considera una detección tardía de una enfermedad ya diseminada. Quedan aún otras interrogantes: ¿de dónde salió el virus? ¿Por qué se detectó primero en Alemania? ¿Qué habría ocurrido si no se dispusiera de la metagenómica? ¿Cuál es con certeza el vector o vectores actuales en Europa?. En base a los antecedentes del virus, fundamentalmente el grupo a que pertenece y específicamente aquellos con que comparte mayor semejanza genética, afortunadamente no se transmitiría al humano, así la posibilidad de transmisión al hombre es escasa, pero de momento, existe mucha cautela en descartarla definitivamente.

Finalmente, una curiosidad: la denominación científica de *Virus de Schmalleberg* es “provisoria”, porque la población de dicha ciudad se ha negado a la denominación del virus con su nombre, en razón de la asociación que se produciría con un elemento negativo. Esta “pequeña crisis” no es en absoluto nueva en la ciencia.

## Referencias:

1. New animal virus takes Northern Europe by surprise. Kai Kupferschmidt, sciencemag.org (AAAS), 13 January 2012, accessed 16 January 2012.
2. Risk assessment. New Orthobunyavirus isolated from infected cattle and small livestock-potential implications for human health. European Center for Disease Prevention and Control. 22 December 2011.
3. Programa nacional de vigilancia epidemiológica frente al virus de *Scmalleberg*. Ministerio de Agricultura Alimentación y Medio Ambiente (España), 2012.
4. Working Document on Schmalleberg Virus. Guidance Document on the Priority Actions to be undertaken in the EU in the next months. European Commission. Meeting February 7, 2012
5. Germán Bonilla-Roso, Valeria Souza, Luis Eguiarte. Metagenómica, genómica y ecología molecular: la nueva ecología en el bicentenario de Darwin. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 11(1):45-51, 2008

6. Venter J.C. et al. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science*. 304 (5667), 66-74. 2004
7. Metagenómica, la técnica que “descubrió” nuevos virus. Consuelo Rubio-Guerri, Marine Vicente-Rubiano, José Manuel Sánchez. Universidad Complutense de Madrid.
8. Daniel Grasso. Metagenómica: un viaje a las estrellas. *Revista. Argentina. Microbiología*. V.38 n.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Oct/dic. 2006

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



**Departamento de Asuntos Científicos**