

EL VIRUS ANDES

Valeria P. Martínez, Paula J. Padula. 2010. Veterinaria Argentina, Bs. As., 27(264).
Del Libro Temas de Zoonosis IV, Ed. Asociación Argentina de Zoonosis, Cap. 16.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Zoonosis](#)

El virus Andes (ANDV) se caracterizó genéticamente a partir de un caso fatal de síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) ocurrido en 1995, en El Bolsón, provincia de Río Negro¹. El agente etiológico de los casos de SPH en Argentina era hasta ese momento desconocido. Luego de su caracterización genética se desarrolló un antígeno recombinante específico para ANDV facilitándose así el diagnóstico de SPH y de infección en roedores. En 1996, un brote de SPH originado en El Bolsón incluyó 16 casos, entre los cuales se demostró una característica exclusiva del ANDV, un nuevo mecanismo de transmisión entre los hantavirus conocidos: la transmisión interhumana².

La enfermedad producida por el ANDV es de rápida progresión y asociada a una alta letalidad. Está caracterizada por tres fases: febril o prodrómica, cardiopulmonar y convaleciente. El diagnóstico clínico durante la fase febril es indistinguible de otras enfermedades febriles, por ello es importante realizar una mínima encuesta epidemiológica donde figuren posibles contactos con roedores y/o casos previos de SPH. La fase febril se caracteriza por fiebre alta, mialgias intensas y cansancio, durante 3 a 5 días y un alto porcentaje de los casos refirió dolor abdominal, náuseas, vómitos e inyección conjuntival. En un porcentaje minoritario de casos se han observado se han observado otros signos como rubicundez facial, congestión faríngea, rash, exantema y petequias. La fase cardiopulmonar comienza con el desarrollo de edema pulmonar severo y shock, cuya progresión es rápida (de 4 a 24 hs). El edema pulmonar está caracterizado por taquipnea, disnea y tos seca. El shock es resultado de la hipotensión y la oliguria. También se ha observado un elevado porcentaje de caos con compromiso renal. En esta fase se acumula fluido en los alvéolos e intersticios pulmonares, producto de la extravasación de los vasos sanguíneos, lo que resulta en hipovolemia. Una vez desarrollado el edema pulmonar, la enfermedad procede rápidamente. Los pacientes pueden evolucionar a la muerte dentro de las 24 a 48 hs con hipoxia y falla hemodinámica. En la fase convaleciente desaparece el edema pulmonar, la fiebre y el shock. Si bien entre los casos de SPH ocurridos en Argentina predomina la presentación clásica severa, también se han observado formas clínicas moderadas de evolución favorable, otras de gravedad muy leve, como un síndrome febril inespecífico y también infección subclínicas.

En Argentina y sus cinco países limítrofes hasta el momento se han caracterizado varios genotipos causantes de SPH y los roedores que actúan como reservorios. La demarcación de especies dentro del género *Hantavirus* se basa en los lineamientos establecidos por el Comité de Taxonomía de virus (ICTV), 2006: “*Las especies se encuentran asociadas a nichos ecológicos únicos; las especies difieren en al menos 7% en las secuencias proteicas completas de ambas glicoproteínas y de la nucleoproteína; y, las especies muestran una diferencia de título de al menos cuatro veces en pruebas de neutralización cruzada*”.

La clasificación basada en relaciones antigénicas clásicas muchas veces no es posible debido a la dificultad de aislamiento de los hantavirus americanos, por lo tanto muchos de ellos han sido caracterizados únicamente por métodos moleculares. Incluso, varias publicaciones han propuesto nuevas especies de hantavirus sin apearse estrictamente a los lineamientos del ICTV, basándose solamente en criterios como estar asociado a una especie de roedor reservorio distinta o por la ausencia de enfermedad humana asociada. Análisis de comparación genética entre las cepas argentinas y de países limítrofes con otros hantavirus demostraron que las mismas no superan el 6% de divergencia aminoacídica, lo que sugiere que dichas cepas son variantes de la misma especie viral.^{3,4,5}

El ICTV actualmente reconoce actualmente reconoce como especies virales solamente a AND y a Laguna Negra (LN) entre los virus circulantes en nuestro país⁶, y como cepas de ANDV a otros genotipos asociados a casos de SPH y con reservorio en roedores del género *Oligoryzomys* (Lechiguanas, Bermejo, Orán), e incluso a otros no asociados a casos y cuyos reservorios son *Bolomys obscurus* y *Akodon azarae* Pergamino (PRG) y Maciel (MAC). Teniendo en cuenta los lineamientos del ICTV, en Argentina ANDV actualmente se distribuye en 4 zonas geográficamente distantes de ocurrencia de casos SPH: la región sur-andina, de donde se caracterizó originalmente ANDV (AND-AH1); el centro, provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos, donde circulan 5 genotipos (AND-Lechiguanas, AND-BsAs, AND-Plata, PRG y MAC); Noroeste, comprendiendo Salta y Jujuy (AND-Orán y AND-Bermejo); Noreste, provincia de Misiones donde recientemente se han reportado 2 genotipos: AND-Lechiguanas y JUQV⁵. Este último genotipo, que también ha sido el causante de casos en el sur de Brasil y se encuentra asociado al roedor *O. nigripes*, fue inicialmente caracterizado en 1993 en base a un pequeño fragmento del segmento M.

El análisis filogenético de fragmentos mayores amplificados en los últimos años a partir de casos humanos y roedores en otros estados de Brasil y en Misiones demostró que JUQV no posee porcentajes de identidad signifi-

cativamente altos como para ser considerado una especie distinta de ANDV. Para terminar de definir la clasificación de los hantavirus en nuestra región serán necesarios más estudios, especialmente análisis de relaciones antigénicas cruzadas, para lo cual será necesario obtener nuevos aislamientos. Entre los hantavirus o genotipos actualmente asociados a casos de SPH se ha logrado obtener aislamiento en cultivo celular solamente de los virus Sin Nombre, LN y AND (genotipo Sur).

Varias características exclusivas de ANDV lo hacen único dentro de su género: se transmite de persona a persona, pudo ser aislado a partir de un suero humano de Chile y produce una enfermedad muy similar al SPH en un modelo animal, el hamster. La transmisión interhumana fue demostrada por primera vez para el genotipo AND-Sur, responsable de casos en el sur de Argentina y Chile² y posteriormente para uno de los 3 circulantes de la región central, AND-BsAs.⁷ Previamente, se creía que la transmisión interhumana era una característica exclusiva del genotipo AND-Sur. El hecho de que AND-BsAs comparta con la cepa del sur este mecanismo de transmisión resulta de gran importancia ya que el mismo es responsable de la mayoría de los casos ocurridos en la provincia de Buenos Aires. Por otro lado, este hallazgo no descarta la posibilidad de que este mecanismo de transmisión ocurra en otras zonas del país donde circulan los demás genotipos de ANDV.

Un estudio basado en datos epidemiológicos y apoyado por análisis genéticos determino que el riesgo de contagio entre personas requiere contacto cercano durante la fase prodrómica o poco después del comienzo de la fase cardiopulmonar, es decir, antes de la definición de cuadro típico de la enfermedad.⁷

El contacto cercano hace referencia a actividades de riesgo, como dormir en la misma cama o permanecer un tiempo prolongado en lugares confinados como un auto o micro. Esto fue corroborado por un estudio prospectivo de contactos de casos de SPH producidos por ANDV en Chile donde se describió como mayor condición de riesgo ser pareja sexual además de otros tipos de contactos cercanos, no sexuales, como dormir en la misma cama o habitación.⁸ En dicho estudio se determinó que el 3,4% de los contactos desarrolló SPH por transmisión interhumana. El período de incubación del SPH en Argentina fue estimado entre 12 y 27 días a partir de casos comprobados de transmisión interhumana y con datos precisos de fechas de contagio e inicio de la enfermedad³. También se han descrito eventos bien definidos de transmisión interhumana en los cuales el período de incubación estuvo entre 15 y 24 días.⁷

El conocimiento de los rangos de duración del período de incubación es importante para establecer la duración de la vigilancia clínica que debe llevarse a cabo con los contactos de pacientes de SPH confirmados o expuestos a la misma fuente de infección en zonas endémicas. La vigilancia clínica de los contactos de pacientes de SPH debe realizarse durante un período que cubra la posible duración y no debería reemplazarse por resultados negativos del diagnóstico serológico. La respuesta de anticuerpos a la infección no comienza antes de los primeros síntomas, por lo cual los resultados serológicos negativos de los contactos dentro de los primeros 30 a 40 días del último evento de riesgo no descartan la infección. Estudios de detección de material genético viral en muestras de contactos detectaron RNA viral varios días antes del inicio de síntomas de la enfermedad^{3, 8}. En un seguimiento realizado sobre un único contacto se detectó RNA viral desde el día 14 antes del inicio de síntomas y en cantidades crecientes hasta la última muestra extraída, de 10 días post-inicio de síntomas⁸.

Dado que hasta la fecha no existen tratamientos específicos contra las infecciones por hantavirus muchos esfuerzos se han enfocado en el desarrollo de vacunas, principalmente contra los hantavirus productores de Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHRS). Éstos incluyen vacunas de DNA y de proteínas purificadas, entre otros, y muchos de ellos mostraron efectividad en evitar la infección en modelos animales. Sin embargo, la falta de un animal modelo de enfermedad para estudiar el SPH y FHRS ha dificultado el desarrollo de vacunas y terapias para prevenir o tratar estas enfermedades. Los hantavirus no causan enfermedad en roedores reservorios; en ratones recién nacidos causan una enfermedad fatal pero sin similitud con la enfermedad humana; ni ANDV, ni varios otros hantavirus causantes de FHRS produjeron síntomas de enfermedad en primates no humanos. Muchos investigadores han utilizado modelos de infección a falta de modelo de enfermedad.

El modelo de infección es utilizado porque los hantavirus productores de FHRS no producen enfermedad en hamsters aún a dosis altas. Sin embargo, en el año 2001, se describió el primer modelo de enfermedad para el SPH: hamster-ANDV⁹. La enfermedad desarrollada fue altamente letal y extremadamente similar a la enfermedad humana incluyendo características como el período de incubación, el rápido progreso del distress respiratorio, edema pulmonar, infección de células endoteliales, trombocitopenia, neutrofilia y shock. La habilidad del ANDV de reproducir el SPH en hamsters no es una característica compartida por todos los hantavirus americanos ya que el SNV, sólo causó infección sin provocar síntomas de enfermedad. A partir de este hallazgo, el sistema SNDV/hamster se ha utilizado como modelo de estudio del SPH y ha dado origen a diversos trabajos tanto para estudios experimentales terapéuticos y ensayos de vacunas, como para dilucidar el mecanismo que lo hace altamente patogénico. ANDV fue altamente letal en hamsters aún a dosis tan bajas como 20 UPF, siendo administrado por diversas rutas: intramuscular, subcutánea, nasal y gástrica. Las mismas indicarían las posibles rutas naturales de infección como mordedura, inhalación y digestión. La duración del período de incubación se incrementó en

relación inversa al aumento de la dosis: a mayor dosis, menor tiempo de incubación. Algunos estudios han intentado relacionar la carga viral con el grado de severidad del SPH.

La investigación en vacunas realizada para agentes productores de SPH se ha enfocado únicamente en vacunas a DNA. Los primeros ensayos de una vacuna a DNA basada en el segmento M del ANDV se realizaron en macacos y hamsters: en macacos produjo anticuerpos neutralizantes contra ANDV pero no resultó inmunogénica ni confirió protección a la enfermedad letal en hamsters.¹⁰ ANDV reúne varias características que lo ubican en un lugar privilegiado entre los posibles candidatos para el desarrollo de vacunas: posee una amplia distribución en varios países de América del Sur y cuenta con un modelo animal de enfermedad. Serán necesarios nuevos desarrollos con ANDV para obtener una vacuna efectiva contra los agentes causales de SPH. Por otro lado, las bases biológicas de los mecanismos que permiten la transmisión persona a persona se desconocen y requieren de una profunda investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López N, PJ Padula, C Rossi *et al.* Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology*. 1996; 220: 223-6.
2. Padula PJ, A Edelstein, SD Miguel *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology*. 1998; 241: 323-30.
3. Padula PJ, SB Colavecchia, VP Martínez *et al.* Genetic Diversity, distribution and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 3029-35.
4. Bohlman MC, SP Morzunov, J Meissner *et al.* Analysis of hantavirus genetic Diversity in Argentina: S segment-derived phylogeny. *J Virol*. 2002; 76: 3765-73.
5. Padula PJ, VP Martínez, C Bellomo *et al.* Pathogenic hantaviruses, northeastern Argentina and eastern Paraguay. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 1211-4.
6. Levis S, García J, Pini N *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome in Northwestern Argentina: circulation of Laguna Negra virus associated with *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 71(5): 658-63.
7. Martínez VP, C Bellomo, J San Juan *et al.* Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1848-53.
8. Ferres M, P Vial, C Marco *et al.* Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis*. 2007; 195: 1563-71.
9. Hooper JW, T Larsen, DM Custer *et al.* A lethal disease model of hantavirus pulmonary syndrome. *Virology*. 2001; 289: 6-14.
10. Custer DM, E Thompson, C Schmaljohn *et al.* Active and passive vaccination against hantavirus pulmonary syndrome with Andes virus M genome segment-based DNA vaccine. *J Virol*. 2003; 77: 9894-905.

Volver a: [Zoonosis](#)