

APUNTES SOBRE LA ENFERMEDAD DE SCHMALLEMBERG

Víctor Rodríguez Prieto y José Manuel Sánchez-Vizcaíno

Antecedentes

Durante agosto y septiembre de 2011, se produjeron múltiples **casos clínicos en vacas** lecheras en **Alemania** en el Estado de Renania del Norte-Westfalia (RN-W) presuntamente asociados con una nueva variante del virus de la lengua azul. Los síntomas que presentaban se caracterizaban por ser inespecíficos, con un cuadro clínico que remitía a los pocos días, caracterizado por presencia de fiebre por encima de los 40°C, condición corporal baja, pérdida de apetito y caída en la producción láctea de hasta el 50%. Por las mismas fechas se notificaron casos de un cuadro similar en la parte oriental de **Países Bajos** (fronteriza con RN-W), describiéndose en las vacas además síntomas diarreicos y abortos.

Se remitieron muestras de las explotaciones afectadas al laboratorio alemán de referencia para la lengua azul, el Instituto Friedrich Loeffler (FLI), debido a la sospecha inicial. Se realizó el análisis molecular de distintos virus que cursan con cuadros compatibles, dando todos los resultados negativos. Por lo tanto, se optó por realizar un **análisis metagenómico**, técnica de reciente introducción consistente en la detección no dirigida de cualquier tipo de material genómico presente en las muestras. El análisis reveló la presencia de secuencias genómicas víricas que presentaban una fuerte homología (60-95%) con los virus Akabane, Aino y Shamonda, todos pertenecientes al género *Orthobunyavirus*. Basándose en el origen geográfico de las muestras primeras muestras positivas, este virus se ha llamado “virus de Schmallenberg” (Figura 1).

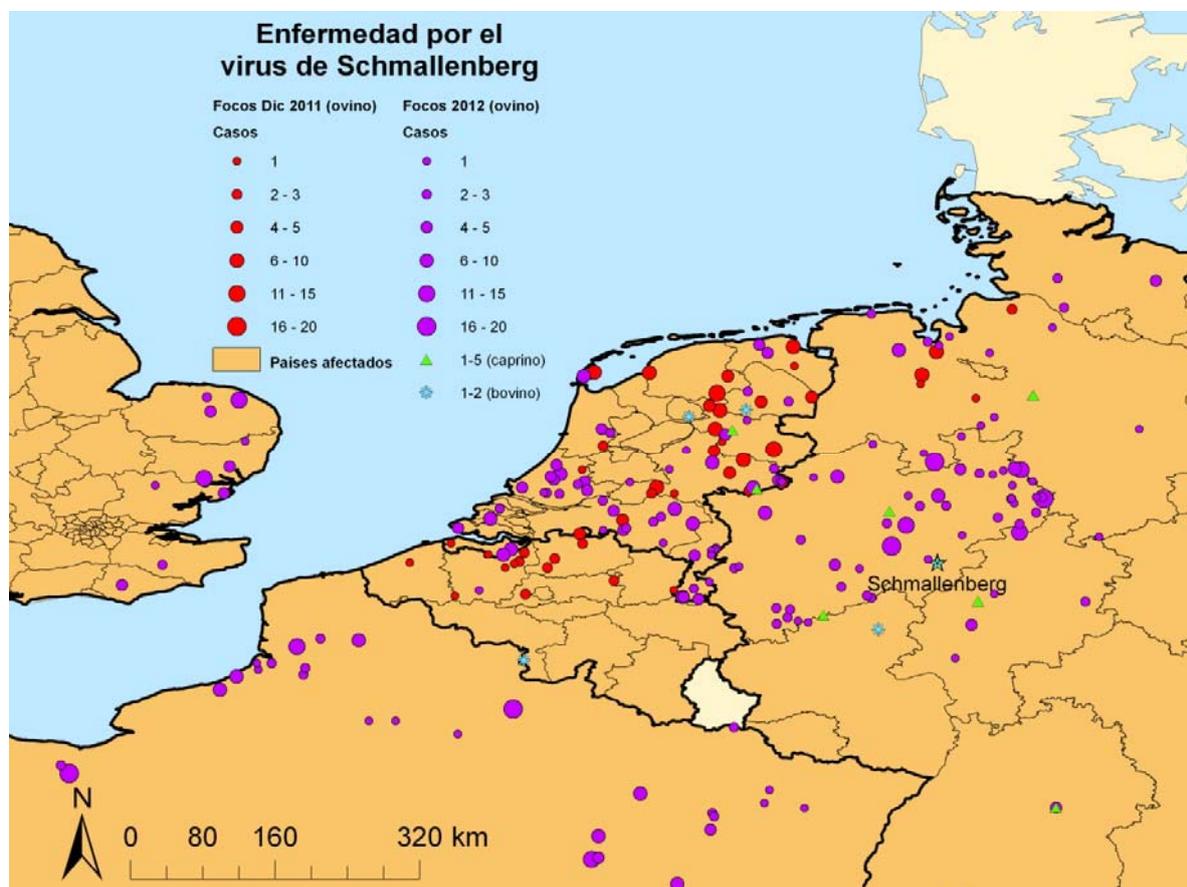


Figura 1. Mapa de Europa occidental en el que se muestra la localización geográfica de los focos compatibles con el virus de Schmallenberg (VSB) que han sido notificados a la OIE. La estrella muestra la situación geográfica de la ciudad de Schmallenberg de donde se remitieron las primeras muestras positivas. Los puntos rojos muestran los focos de VSB en ovino durante diciembre de 2011; los puntos morados representan los de enero de 2012. Ambos son los focos ocasionados en ovino. Los triángulos verdes marcan los focos en caprino; las aspas azules designan los focos en bovino. (Fuente: elaboración propia con datos de WAHID-OIE hasta 3 de febrero de 2012).

Los orthobunyavirus

Los virus del género *Orthobunyavirus* son arbovirus ampliamente distribuidos por África, Asia, América y Oceanía (Figura 2). Este género abarca 48 especies de virus, englobadas en 18 serogrupos distintos. En concreto, los tres virus con los cuales se obtuvo una mayor homología (Akabane, Aino y Shamonda) se encuadran dentro del serogrupo Simbu. Estos virus se clasifican como propios de **rumiantes**, transmitidos por **jejenes del género *Culicoides*** y asociados a **trastornos reproductivos en hembras gestantes**.

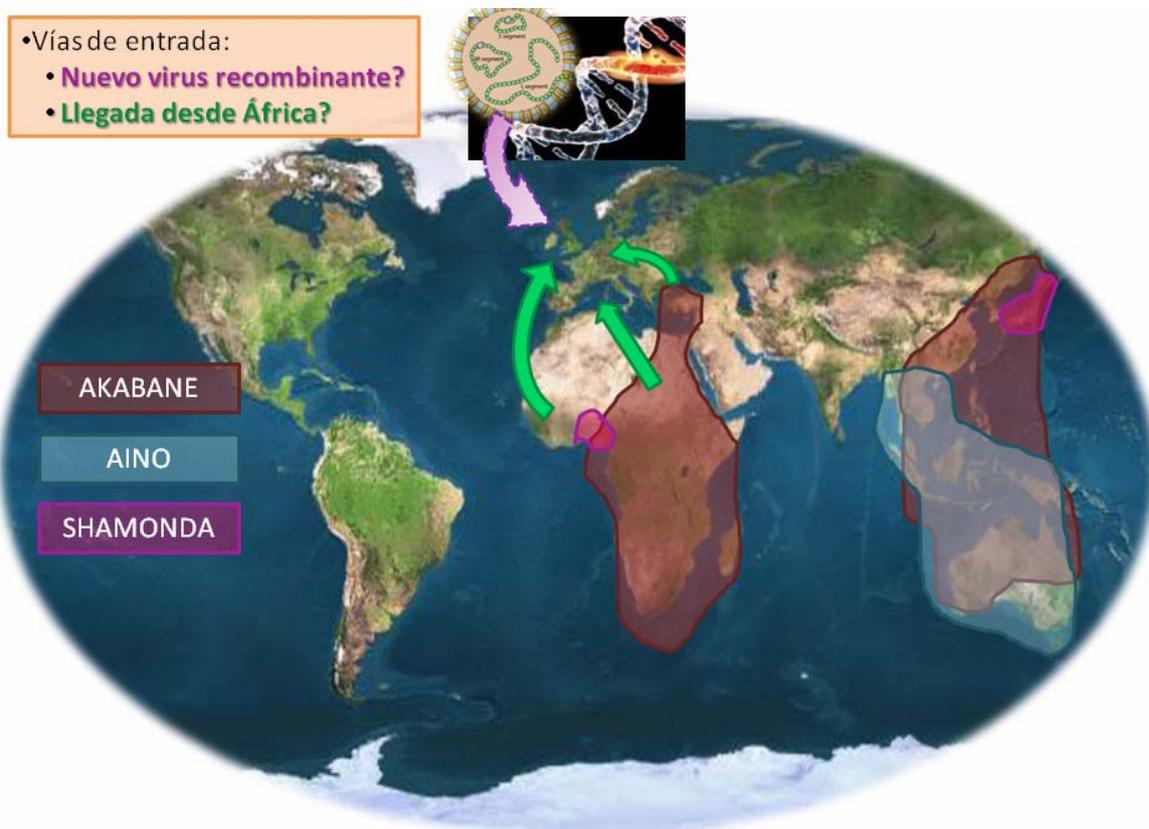


Figura 4. Potencial origen del virus de Schmallenberg. En distintos colores se muestran las zonas de distribución aproximadas de los virus Akabane (), Aino () y Shamonda (). [Fuentes: (1) mapa del mundo: mjpc.iestorreolvidada.es; (2) esquema del virus: ViralZone; (3) esquema del ADN recombinante: intercentres.cult.gva.es].

De los tres, el más importante es el **virus Akabane**, debido a su amplia distribución (desde Japón hasta Australia, y de Oriente Medio a Sudáfrica) (Figura 2) y a las importantes pérdidas que produce en el sector ganadero, sobre todo, tras la infección de **rumiantes gestantes ocasionando abortos, nacidos muertos y defectos congénitos en los fetos** como artrogriposis o alteraciones en el desarrollo cerebral. Según el momento de infección, la enfermedad puede resultar inaparente hasta que se empiezan a observar las alteraciones

reproductivas meses después. Sin embargo, **en los animales adultos no gestantes suele presentarse como una viremia subclínica de corta duración**, en ocasiones asociada a un cuadro leve e inespecífico (fiebre, pérdida de apetito, etc). En las zonas endémicas, las malformaciones fetales son infrecuentes ya que los animales se vuelven **inmunes antes de su primera gestación**.

El **virus Aino** se distribuye principalmente por Asia y Australia (Figura 2), asociado a brotes de **alteraciones en la gestación principalmente en vacuno y ovino**. Las alteraciones se observan a término, o meses después de la infección de las madres. Se han notificado casos de nacidos muertos, nacimientos prematuros o malformaciones congénitas como artrogriposis, escoliosis, cataratas o retracción mandibular. A diferencia del virus Akabane, **no se han notificado signos clínicos en adultos no gestantes**.

El más desconocido de los tres es el **virus Shamonda**. Los primeros aislados se obtuvieron de Nigeria, tanto de sangre de vacuno como de capturas de *Culicoides imicola*. Los siguientes hallazgos se obtuvieron del sur de Japón, también de vacuno y vectores (Figura 2). Curiosamente, cuando se compararon las secuencias genéticas entre los aislados de ambas ubicaciones sólo se observó el 3% de divergencia. Por el momento, no se conoce más sobre su patogenicidad o su espectro de hospedadores.

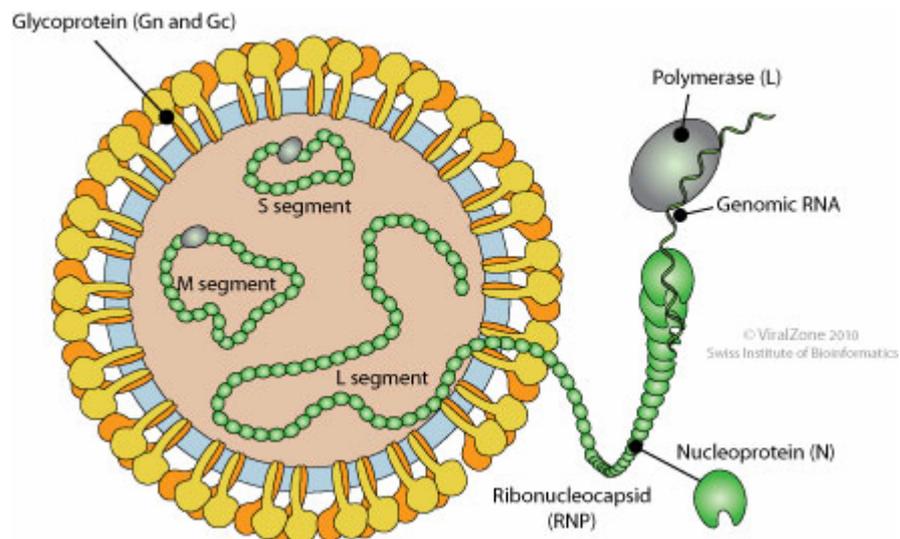


Figura 3. Estructura vírica de los orthobunyavirus (Fuente: ViralZone).

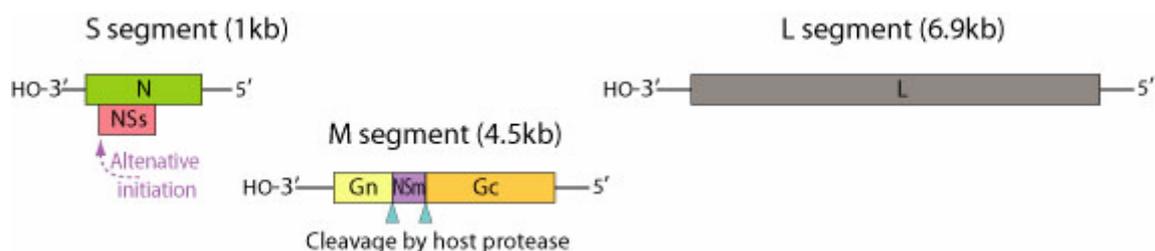


Figura 4. Esquema del genoma de los orthobunyavirus (Fuente: ViralZone).

Los orthobunyavirus se clasifican como virus envueltos ARN de cadena simple y polaridad negativa, cuyo genoma se divide en tres segmentos: pequeño (S), medio (M) y grande (L) (Figura 3). El segmento S codifica para la nucleocápside y la proteína no estructural NSs; el segmento M codifica para las glicoproteínas de superficie Gn y Gc, mientras que el segmento L codifica para la polimerasa (Figura 4). El hecho de que estos virus tengan el genoma segmentado favorece lo que se conoce como recombinación de los segmentos genómicos o “**recombinación genómica**”. Este fenómeno, demostrado tanto *in vitro* como naturalmente, suele tener lugar cuando dos virus infectan simultáneamente un vector (con un intervalo menor a dos días), pudiendo ocurrir un intercambio de segmentos entre ambos, produciendo así un nuevo virus. Este cambio genómico se podría traducir en un **cambio de rango de hospedadores** o incluso en **incremento de la patogenicidad** con respecto a los virus originales.

La única certeza que existe hasta el momento es que este es el **primer caso de introducción de un virus del género *Orthobunyavirus* en el continente europeo.** Asimismo, posiblemente sea también distinto a los circulantes actualmente por el mundo (Figura 4). De hecho, no se descarta la posibilidad de que el VSB sea un recombinante. Por el momento, lo único que se conoce es que los tres segmentos guardan una alta homología con integrantes del serogrupo Simbu. En concreto, la máxima homología se ha encontrado con el segmento S del virus Shamonda (97% del nivel aminoacídico), aunque también se ha observado una gran similitud con el Aino (71% respecto al segmento M) y el Akabane (69% respecto al segmento L). Por la gran similitud con estos tres virus relacionados y viendo el mapa de distribución de los mismos (Figura 2) parece probable que el virus haya llegado a Europa a través de África, aunque hacen falta estudios moleculares más exhaustivos para poder confirmarlo.

Transmisión

Se sospecha que el VSB se transmite vectorialmente mediante mosquitos y jejenes, especialmente por individuos del género *Culicoides* (Figura 5) ya que esta es la vía de transmisión de otros integrantes del serogrupo Simbu. Gracias a la experiencia ganada con otras arbovirosis (como la lengua azul), se conoce de manera bastante precisa la distribución de las distintas especies de *Culicoides* en Europa. Sin embargo, las variaciones medioambientales sufridas por el cambio climático tienen una gran repercusión en la distribución de los vectores, ampliando no sólo la extensión de sus nichos, sino también la supervivencia a lo largo del año, lo que amplía el riesgo de infección.



Figura 5. Dos ejemplares de la especie *Culicoides imicola* (Fuente: news.bbc.co.uk).

Durante los últimos años, se han notificado varias introducciones de arbovirus en Europa. Una de las más llamativas fue la del serotipo 8 de lengua azul (VLA-8) en agosto de 2006 en Países Bajos, que afectó a una amplia región de Europa occidental. Curiosamente, los primeros brotes de VLA-8 se produjeron en la misma zona donde se ha detectado el VSB, en regiones no consideradas previamente típicas para la distribución del vector. La coincidencia de los mismos meses podría remarcar la presencia y actuación de un vector similar para los cinco países.

Epidemiología

El interés suscitado por el VSB va en aumento con el paso de los días, ya que cada vez son más las explotaciones ovinas que están notificando casos de malformaciones en los países en los que primero se observó la infección a finales de 2011, es decir, **Alemania** (Tabla 1), **Países Bajos** (Tabla 2) y **Bélgica** (Tabla 3). Además, el 14 de enero de 2012 se notificó la incursión del virus con la consiguiente aparición de casos en la costa oriental de **Reino Unido** (Tabla 4). Asimismo, el 27 de enero de 2012 el Ministerio de Agricultura francés confirmaba la sospecha de casos compatibles con infección por el VSB en seis departamentos del norte de **Francia** (Tabla 5). Esta confirmación supone la expansión del VSB cada vez a latitudes más meridionales, lo cual debe incrementar la alerta en España ante una posible llegada de la infección. En los cinco países se han empezado a notificar los casos de forma oficial a través de la plataforma WAHID de la OIE (<http://web.oie.int/wahis/public.php?page=home>). Hasta la fecha, se han notificado **363 focos de infección** en los cinco países comunitarios, declarándose **1.567 casos en ovino**, **12 casos en vacuno** y **15 en caprino**, con una morbilidad media de cerca del 2,5%.

En la Figura 1 se observa que existe una dispersión de los focos entre los países afectados sin poder hablar de agrupamientos definidos, a pesar de que exista una cierta concentración en algunas regiones. El rápido incremento del número de casos en el norte de la Unión Europea (UE) y el salto del virus al norte de Francia ha cambiado el escenario epidemiológico de la enfermedad y con ello el potencial riesgo de entrada del virus en España. Como consecuencia de estos brotes en la UE, las autoridades federales rusas han impuesto **restricciones temporales en las importaciones** de pequeños rumiantes vivos y sus productos (productos cárnicos, despojos, semen y embriones) procedentes de Alemania, Países Bajos, Bélgica, Reino Unido y Francia.

Infección y cuadro clínico asociado al VSB

A pesar de que los primeros casos sospechosos en Europa occidental se relacionaron con un síndrome febril bastante inespecífico en ganado vacuno, los casos acontecidos durante las semanas posteriores de los cuales se ha podido detectar el virus consisten en malformaciones producidas en el ganado ovino (a excepción de casos puntuales en bovino, caprino e incluso en un bisonte en Alemania). En función de los hallazgos clínicos, se pueden considerar **casos sospechosos de infección por VSB** los siguientes: artrogriposis (Figura 6), anquilosis, acortamiento de ligamentos, deformaciones mandibulares (p.ej. braquignatia), tortícolis (Figura 6B), hidranencefalia (Figura 7A), hipoplasia (Figura 7B) y desórdenes nerviosos (parálisis flácida, ceguera, hipermetría, hiperexcitabilidad, ataxia, disfagia). En algunas de las explotaciones afectadas, la tasa de corderos nacidos con malformaciones podría estar rondando el 20-50%, la mayoría nacidos muertos.

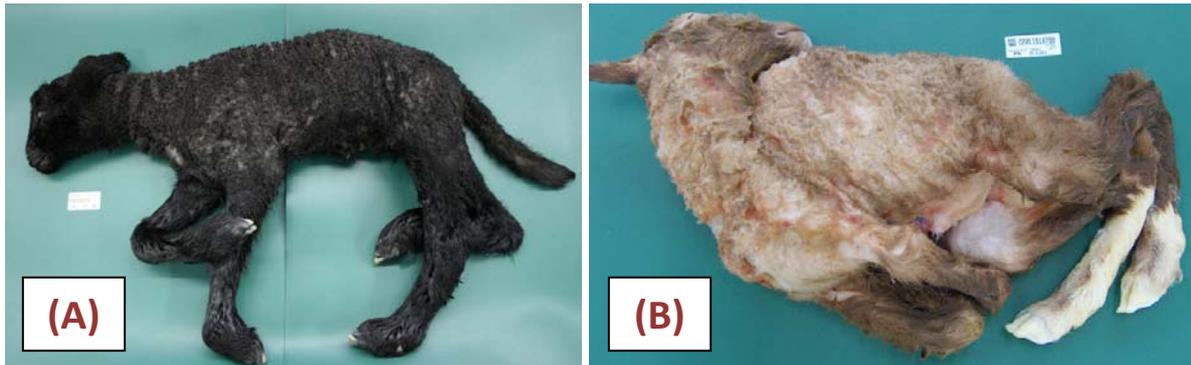


Figura 6. Imágenes de fetos ovinos con malformaciones congénitas causadas por la infección por el virus de Schmallerberg. (A) Feto con artrogruposis. (B) Feto con artrogruposis y torticollis. (Fuente: <http://www.tierseucheninfo.niedersachsen.de>)

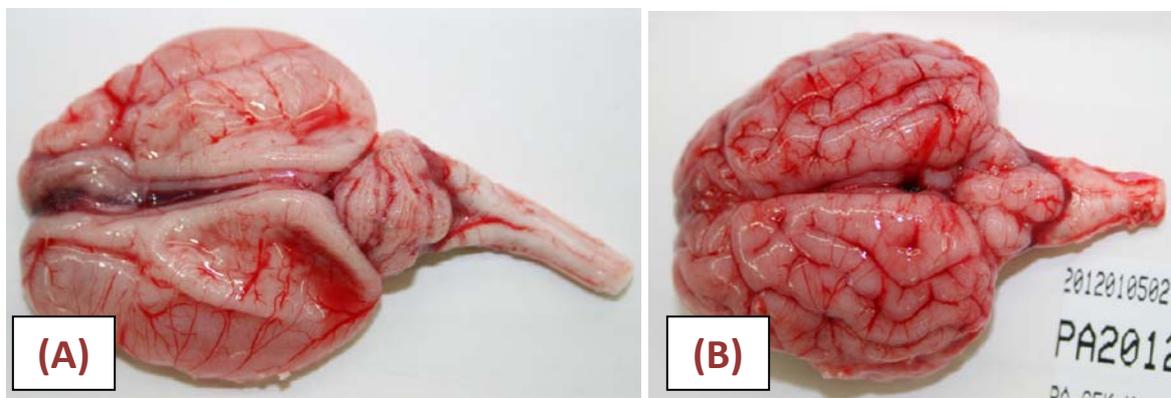


Figura 7. Imágenes de lesiones en encéfalos de fetos ovinos causadas por la infección por el virus de Schmallerberg. (A) Hidranencefalia. (B) Hipoplasia cerebular. (Fuente: <http://www.tierseucheninfo.niedersachsen.de>)

La infección de las ovejas podría haber ocurrido en los mismos meses en los cuales se observaron los casos inespecíficos en vacuno (agosto-septiembre de 2011), momento en el que los fetos se encontraban en su segundo o tercer mes de desarrollo. Esto supone, por un lado, que la infección puede tener un **periodo de silencio clínico** prolongado, lo que hace difícil conocer el origen de los brotes así como la extensión de los mismos. Por otro lado, si las vacas gestantes se infectaron durante la misma época, y considerando que la gestación en el ganado bovino es más larga que en el caso del ovino (280 días aprox.), la aparición de malformaciones congénitas nerviosas (hidranencefalia) en fetos bovinos se esperaría para febrero o marzo de 2012, mientras que los fetos afectados por artrogruposis podrían aparecer antes. Por la misma razón, debería empezar a apreciarse una disminución y cese de los casos en el ganado ovino, ya que la gestación en esta especie tiene una duración de aprox. 147 días.

Otro punto de interés ha sido el **posible potencial zoonótico** de este virus. Hasta el momento, no se ha podido relacionar el VSB con ningún caso compatible en humanos. Además, los tres representantes del serogrupo Simbu más homólogos al VSB sólo se han encontrado en ganado. Sin embargo, hay otros orthobunyavirus, incluso dentro del serogrupo Simbu (como los virus de Oropouche y de Iquitos) que pueden causar brotes en humanos. Pese a que por el momento no se pueda atribuir la capacidad zoonótica del VSB, y de hecho parezca improbable, es conveniente que se extremen las precauciones por todo el personal que pueda manejar ganado infectado (ganaderos, veterinarios).

Diagnóstico, vigilancia y control

Varias instituciones europeas han tomado la iniciativa de desentrañar en tiempo record las características fundamentales de este nuevo agente patógeno, con el fin de acelerar la puesta en marcha de medidas de vigilancia y control. En concreto, el FLI ha puesto a punto la técnica de **RT-PCR en tiempo real** para la detección de genoma vírico. Asimismo, se han encargado de **secuenciar los segmentos del virus** y hacerlos accesibles a la comunidad científica a través de bases de datos internacionales, como el GenBank. De esta manera se pretende conseguir la caracterización completa del virus, con el fin no sólo de conocer con mayor precisión su genoma, sino también de poder establecer sus relaciones filogenéticas y poder comprender cuál ha sido la vía de entrada.

Pero sin duda alguna, el objetivo prioritario de los centros de investigación es la obtención de **tests diagnósticos basados en la detección de anticuerpos**. Por el momento sólo se ha probado que los kits comerciales disponibles para la detección de otros miembros del serogrupo Simbu (como el virus Akabane) no sirven para detectar anticuerpos frente al VSB en muestras de ganado vacuno infectado, por lo que se están desarrollando kits específicos. Por otro lado, en el FLI se ha conseguido multiplicar el virus en células de insecto y su posterior propagación en **línea celular de hámster (BHK)**, de donde se ha podido aislar el virus satisfactoriamente. Este hallazgo ha posibilitado el desarrollo paralelo de pruebas de **inmunofluorescencia indirecta** y **seroneutralización** que pueden servir también para la detección de anticuerpos neutralizantes específicos. Para la recogida de muestras se recomienda tomar suero o sangre con EDTA para el diagnóstico de animales con sintomatología clínica, mientras que las muestras de cerebro son las ideales para el estudio de los casos de malformaciones.

Una vez puestas a punto y validadas técnicas diagnósticas rutinarias, se pueden plantear planes adecuados de vigilancia y control para la infección por este nuevo virus. De hecho, el pasado 2 de febrero se aprobó un **plan de vigilancia frente al virus de Schmallenberg** por el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, en colaboración con los Servicios Veterinarios de las Comunidades Autónomas. De esta manera se pretende aunar esfuerzos y garantizar la prevención de la infección a la cabaña ganadera española. Este plan se centra fundamentalmente en la **vigilancia pasiva** de: (a) incremento anormal del número de abortos o malformaciones congénitas en explotaciones de rumiantes y (b) rumiantes recién nacidos con sintomatología nerviosa.

La experiencia ganada en Europa con la infección por el VLA-8 y otros arbovirus, como el de la enfermedad de West Nile, podría ayudar en la planificación y ejecución precoz de investigaciones epidemiológicas, así como en los planes de control. Por ejemplo, de estos episodios se dedujo que las enfermedades transmitidas por vectores del género *Culicoides* se controlan por **vacunación combinada por zonificación** en vez de la política de sacrificio. La aplicación de un buen plan de vacunación podría tener efectos muy positivos en la cabaña ganadera europea, ya que, por el conocimiento que se posee hasta la fecha: (1) la viremia es de corta duración en los animales, (2) en los animales infectados se han observado importantes tasas de anticuerpos neutralizantes en la infección natural, lo que presupone que la vacuna puede provocar una respuesta similar o incluso mejor, y (3) en las zonas en las que los otros integrantes del serogrupo Simbu están endémicos los animales quedan inmunizados por la infección natural antes de la primera gestación, lo que protege de la infección clínica de los adultos y la transmisión vertical a los fetos. Por todo ello, se ha impulsado desde el principio de los brotes el desarrollo de una **vacuna eficaz**.

Valoración del riesgo actual de introducción del VSB en España

Debido a la inminencia de los brotes, todavía no se ha podido establecer una asociación clara entre el VSB y los brotes ocurridos en rumiantes en Europa. Actualmente, varios grupos de investigación están llevando a cabo un estudio exhaustivo de los brotes para poder precisar su causa, así como la vía de introducción en esta región de Europa. El escenario epidemiológico actual en la UE respecto al VSB está cambiando rápidamente como consecuencia del rápido incremento del número de casos y la expansión por diferentes países.

Antes de analizar cada vía de introducción propuesta, cabe señalar que, debido al silencio clínico que presenta esta enfermedad, e incluso a su similitud clínica con otras enfermedades endémicas en España (como la diarrea vírica bovina), **no se puede descartar que este virus haya entrado ya en nuestro país y no se haya manifestado aún**. El hecho de que se sugiera un carácter vectorial para esta enfermedad a través de jehenes del género *Culicoides*, incrementa aún más si cabe la incertidumbre al respecto, ya que el clima de nuestro país (y más aún durante este último periodo de verano-invierno) ha podido favorecer la supervivencia de los jehenes durante más tiempo que en los países más septentrionales afectados. Esto permitiría que, aunque hubiera habido un retraso en la llegada del VSB con respecto a otros países del norte de la UE, la infección se hubiera podido propagar sin mucho problema. Así pues, es necesario que se extremen las medidas de vigilancia en España para poder conocer de inmediato la posible ocurrencia de algún hallazgo clínico compatible y prevenir una potencial difusión de la enfermedad en nuestro país.

A continuación, se analizan las tres potenciales vías de introducción del VSB en España:

- **Comercio de animales vivos:** el riesgo de introducción del VSB en España por esta potencial vía de entrada se podría considerar **moderado-alto**. Este resultado se debe, principalmente, al gran número de rumiantes vivos importados desde los países afectados (principalmente Alemania y Francia), y en parte a la gran incertidumbre existente sobre las vías que pueden transmitir el virus (aparte de la vectorial y transplacentaria) y sobre la duración de la viremia en las distintas especies susceptibles (en el único estudio *in vivo* publicado hasta la fecha sólo han enfrentado a tres terneros con el virus, observando una viremia de corta duración, 2-5 días post-inoculación). Si se demostrara que la viremia es de muy corta duración en todas las especies susceptibles, el riesgo que supone el comercio de animales vivos para la introducción del VSB en España, probablemente, sería menor que el aquí estimado. Al contrario, si se determinara que la viremia es duradera, el riesgo de introducción del VSB en España podría ser mayor del estimado aquí ya que aumentaría la probabilidad de que un animal infectado y enviado a España transmitiera la enfermedad a través de la picadura de un vector.
- **Vectores vehiculados por el viento:** el riesgo de introducción del VSB en España por esta vía actualmente se puede considerar **bajo-moderado**, ya que, pese a que la época no es la más favorable para la supervivencia del vector, la distancia del foco más cercano a España (680 km) y ahora es similar a la máxima que puede recorrer un jehén transportado por el viento (700 km). Además, la ocurrencia de los brotes en la costa este de Reino Unido sugiere que la llegada del VSB a la isla podría haber sido por esta vía, pese a que las condiciones climáticas en principio no fueran las más adecuadas. No obstante, no hay que olvidar que afortunadamente los Pirineos actúan como una barrera natural importante entre Francia y España, obstaculizando la posible entrada de vectores vivos en nuestro país.

- **Vectores vehiculados por fómites**: el riesgo de introducción del VSB en España por esta vía se puede considerar **bajo-moderado**. Aunque como consecuencia de la afectación de Francia ha podido aumentar el número de fómites enviados a España desde la UE que potencialmente podrían vehicular vectores contaminados, como vehículos de transporte de animales, personas, animales, etc., la probabilidad de que en las actuales condiciones climáticas un vector se infecte en los países afectados, sobreviva durante el transporte y contacte de manera efectiva con un hospedador susceptible en nuestro país es bastante remota.

En conclusión, teniendo en cuenta la situación epidemiológica actual el **riesgo de introducción del VSB en España puede considerarse moderado-alto**. No obstante, se ha de tener en cuenta que por el momento existe escasa información científica sobre aspectos que son fundamentales a la hora de realizar una valoración de riesgo, como el conocimiento de las posibles vías de transmisión del agente etiológico y la importancia de cada una de ellas, la duración de la viremia en las diferentes especies susceptibles o su potencial zoonótico.