



## ¿Virus emergentes o re-emergentes?

El término «virus emergentes» fue acuñado en 1989 en relación al HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) que surgía en esos momentos como un virus «nuevo». El concepto de «emergente» puede aplicarse con toda propiedad en este caso, ya que se trataba de un virus totalmente desconocido hasta entonces<sup>1</sup>. Sin embargo, se conocen numerosos virus capaces de producir enfermedad grave en el ser humano que son, en realidad, virus «re-emergentes». Las enfermedades que causan no son nuevas pero, dado que habitualmente ocurren en áreas remotas del planeta y restringidas al hábitat de sus reservorios naturales, no reciben demasiada atención excepto en el caso de la aparición de brotes epidémicos. Muchas de ellas son antropozoonosis (Tabla 1). Entre ellas, podemos mencionar a las fiebres hemorrágicas producidas por arenavirus<sup>2</sup>; a las fiebres hemorrágicas con compromiso renal causadas por bunyavirus del género hantavirus; a la fiebre amarilla, al dengue y a otras producidas por flavivirus, etc.

Por el contrario, virus «nuevos» pueden producir enfermedades viejas tales como influenza, donde cambios evolutivos llevan a variaciones antigénicas de las cepas virales. La recombinación por rearreglo de los diferentes segmentos de ARN genera recombinantes in vivo que constituyen el origen de las pandemias de influenza.

Estamos acostumbrados a pensar en los virus como entidades homogéneas. Sin embargo, podrían definirse como «entidades efímeras y cambiantes». ¿Cuándo un virus es nuevo? Si aceptamos la premisa que un virus es un «consenso estadístico de una población heterogénea que está en constante flujo», un virus nuevo sería un cambio o desviación del fenotipo medio<sup>3</sup>. Las epidemias pueden producirse por mutaciones de los virus, por cambios adaptativos en la transferencia inter-especie o bien por factores ambientales que afecten la relación virus-huesped. Con respecto a esto, numerosos factores pueden contribuir a la re-emergencia de los virus. Por ejemplo, cambios en las tareas agrícolas y en la irrigación de los campos que produzcan modificaciones importantes en el hábitat de los reservorios naturales de virus y de los predadores de estos reservorios; favorecimiento del incremento en las poblaciones de mosquitos; aumento del contacto del ser humano con mosquitos o con roedores reservorios por desarrollo de tareas agrícolas, militares, etc.<sup>4</sup> (Tabla 2).

En los casos en que existe transmisión inter-humana, el riesgo de diseminación rápida de estas virosis es importante a nivel mundial, dadas las posibilidades de expansión desde el lugar del brote a países lejanos a través del transporte aéreo. En 1995, la re-emergencia de los virus Ebola y Hantaan ha inundado las páginas de los periódicos de todo el mundo. En los primeros meses de ese año se produjo en Kinshasa, Zaire (ex-Congo Belga), un brote de una «nueva enfermedad», cuyo agente se creyó, en un comienzo, que era un nuevo virus emergente. Sin embargo, esta afirmación era errónea.

En 1967, en la ciudad de Marburg, Alemania, se habían descrito algunos casos de una nueva enfermedad hemorrágica con elevada mortalidad. Estos casos se registraron solamente en investigadores y personal de bioterio que realizaban cultivos primarios de riñón, a partir de monos importados de Uganda. El virus se denominó «Marburg».

En la década del 70, en zonas rurales del Zaire, se detectaron brotes epidémicos de una enfermedad similar a la descrita en Marburg, con una mortalidad cercana al 80%. Se identificó como agente causal a un virus que fue denominado «Ebola». Estudios posteriores permitieron clasificar a los virus Marburg y Ebola en la familia Filoviridae, dado tanto la similitud morfológica de ambos agentes como la similitud clínica de las enfermedades por ellos producidas. En Africa, en las áreas endémicas de enfermedad por Ebola, no se han podido detectar artrópodos vectores y el o los reservorios (roedores?) no han sido aún identificados.<sup>5</sup> La existencia en esta enfermedad de transmisión inter-

TABLA 1.— *Virus patógenos humanos nuevos, emergentes y re-emergentes*

Virus	Enfermedad	Reservorio	Transmisión	Distribución	Vacuna
<b>Familia Arenaviridae (ARN, 2 segmentos)</b>					
JUNIN	F. H. argentina	<i>Calomys musculinus</i>	R-H	Argentina (pampa húmeda)	sí
MACHUPO	F. H. boliviana	<i>Calomys callosus</i>	R-H	Bolivia (Beni)	no
LASSA y otros	F. H. africana	<i>Mastomys natalensis</i>	R-H; H-H	Oeste de África	no
GUANARITO	F. H. venezolana		R-H	Venezuela	no
<b>Familia Filoviridae (ARN)</b>					
MARBURG	F. H.	roedor ?	P-H	Africa	no
EBOLA, RESTON		primate?	H-H		
<b>Familia Bunyaviridae (ARN, 3 segmentos)</b>					
RIFT VALLEY FEVER	F. H.	ungulados	M-H	Africa	no
OROPUCHE	Fiebre	?	M-H	Brasil, América Central	no
<b>Género hantavirus</b>					
HANTAAN	F. H. SR	<i>Apodemus agrarius</i>	R-H	Asia, Europa, América	no
SEOUL	F. H. SR	<i>Rattus norvegicus</i>	R-H	Asia	
PUMALA		<i>Clethrionomys glareus</i>	R-H	Escandinavia	no
PROSPECT HILL	no patógeno	roedores		USA	
SIN NOMBRE	SDRA	<i>Peromyscus maniculatus</i>	R-H; H-H	América	no
<b>Familia Togaviridae (alphavirus, ARN)</b>					
O'NYONG-NYONG	Artritis, exantema	mosquito?	M-H	Africa	no
SINDBIS	*	pajaros	M-H	Africa, Europa Asia Australia	no
<b>Familia Flaviviridae (ARN)</b>					
FIEBRE AMARILLA	Fiebre, hepatitis	primates	M-H	Africa, Centro y Sudamérica	sí
DENGUE	Fiebre, artralgias hemorragias	primate	M-H	Caribe, Sudamérica Africa, Asia	no*
ROCIO	Encefalitis	aves	M-H	Brasil	no
KYASANUR FOREST	Encefalitis	roedor	G-H; R-H	India	no
<b>Familia Retroviridae (ARN más transcriptasa reversa)</b>					
HIV-1/2	SIDA	Hombre	H-H	Mundial	no*
HTLV	Leucemia T del adulto, paraparesia tropical	Hombre	H-H	Mundial con focos endémicos	no
<b>Familia Orthomyxoviridae (ARN, 8 segmentos)</b>					
INFLUENZA	Respiratoria	focas, cerdos, aves	H-H animal-H	Mundial	sí
<b>Familia Poxviridae (ADN)</b>					
MONKEYPOX	similar a viruela	roedor, ardilla?	P-H	Africa	no

F.H.: fiebre hemorrágica; R: roedor; H: hombre; P: primate; M: mosquito; G: garrapata; SR: síndrome renal; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo. \*: en desarrollo

humana por exposición a sangre y/o secreciones respiratorias produjo una justificada alarma dado que no se dispone todavía de tratamiento específico ni de vacuna. El virus Ebola, reaparecido en 1995, no es entonces un nuevo virus «emergente» sino un «re-emergente», conocido desde hace 25 años. Su resurgimiento podría deberse a cambios ecológicos y/o socioeconómicos que facilitaron la exposición del hombre a un reservorio todavía no identificado.

Otro ejemplo de virus «re-emergente» es el Hantaan, denominado así por un río de Corea donde se aisló por primera vez en 1978, a partir de un roedor silvestre. La enfermedad producida es la fiebre hemorrágica con compromiso renal, de la cual se describieron miles de casos en las tropas durante la guerra de Corea en 1950.

Las fiebres hemorrágicas con compromiso renal son un grupo de enfermedades similares, aunque de distinta gravedad, producidas por diferentes virus de la familia Bunyviridae, género hantavirus (Tabla 1). Los integrantes de esta familia poseen ARN, envoltura y miden 100 nm. El hombre adquiere las fiebres hemorrágicas con compromiso renal por exposición a aerosoles de orina y/o heces infectadas, eliminadas por los reservorios, que ingresan por vía respiratoria; se trata, por tanto, de una antropozoonosis<sup>6</sup>. Su mayor frecuencia se observa en zonas rurales donde el ser humano está expuesto a contacto con secreciones de los reservorios silvestres por desarrollo de tareas agrícolas, militares u otras. No se ha detectado contagio interhumano. Existen áreas endémicas en Corea, China, y Rusia donde se producen miles de casos anuales. También se presentan brotes epidémicos de fiebres hemorrágicas con compromiso renal en áreas urbanas del sudeste asiático y en Japón, donde el reservorio es la rata (*Rattus norvegicus*). Dado que el habitat de las ratas no es restringido, sino que por el contrario abundan en ciudades y puertos posibilitando que los barcos les sirvan como vehículos para su transporte a lugares lejanos, estos roedores representan un factor fundamental para la diseminación de estos virus.

El diagnóstico de hantavirus se realiza por aislamiento en cultivos celulares o en ratón, con posterior identificación por inmunofluorescencia. También pueden emplearse seroconversión o detección de IgM específica con técnicas de ELISA, inmunofluorescencia o neutralización.

### ¿Un nuevo hantavirus?

En mayo de 1993 se detectó un brote de 17 casos de una «nueva enfermedad pulmonar» entre los indios navajos de Four Corners, Nueva México, al sur de EE.UU. También se observaron casos esporádicos en Colorado (1 caso), Utah (1 caso) y Arizona (5 casos). La enfermedad se caracterizó por fiebre, mialgias, cefaleas, tos y un rápido fallo respiratorio. La radiografía evidenció condensación bilateral e infiltrados intersticiales. En la autopsia se observaron condensación pulmonar y/o edema pulmonar no cardiogénico. De un total de 25 pacientes, la edad promedio fue de 34 años y la mortalidad del 50%.<sup>7</sup>

Este nuevo síndrome difería de los cuadros clásicos de enfermedad hemorrágica con compromiso renal por hantavirus, conocidos en el sudeste asiático y en Escandinavia. Sin embargo, la etiología de esta nueva enfermedad pudo ser identificada rápidamente debido a la aplicación de los métodos de diagnóstico entre los que se encontraban reactivos para detección de hantavirus. Es de destacar la importancia de la formación integral de los médicos para sospechar la probable etiología, aun en ausencia de manifestaciones hemorrágicas y compromiso renal, características de las enfermedades conocidas por hantavirus, así como el acceso a una red de laboratorios especializados en diagnóstico virológico.

Se identificó al roedor silvestre *Peromyscus maniculatus* como el reservorio natural del virus. A partir de éste se aisló un virus que pudo ser clasificado como hantavirus y que se denominó provisoriamente «Sin nombre». Actualmente, se están estudiando las relaciones antigénicas y moleculares de este (nuevo?) hantavirus con los ya conocidos. La enfermedad se denomina «síndrome pulmonar por hantavirus» y se han registrado más de 100 casos en los últimos dos años en EE. UU. con una elevada mortalidad (40%). Se están ensayando el uso de sueros inmunes para tratamiento y están en desarrollo vacunas experimentales.

TABLA 2.— Probables factores de emergencia de algunos virus

Familia/Virus	Factor posible
<b>Arenaviridae</b>	
Junín	Cambios en agricultura (cultivos intensivos de maíz, tala de árboles. Disminución de predadores naturales del reservorio (aves de rapiña). Aumento de malezas. Inundaciones u otros fenómenos que modifican el habitat de los reservorios
Machupo	Cambios en agricultura. Aumento del número de roedores peridomésticos
<b>Bunyaviridae</b>	
Hantaan	Mayor contacto del hombre con roedores por tareas agrícolas, militares, recreativas, etc.
Seoul	Incremento en la población de ratas urbanas. Mayor contacto del hombre con ratas
Rift Valley Fever	Tareas agrícolas, sistemas de irrigación
Oropuche	Agricultura. Favorecimiento de áreas de incremento en población de mosquitos <i>Culicoides</i>
<b>Filoviridae</b>	
Marburg, Ebola	Desconocido En Europa y EE. UU. por importación de primates del África con fines de investigación
<b>Flaviviridae</b>	
Fiebre Amarilla	Diseminación a poblaciones periselváticas de fiebre amarilla selvática. Exposición a mosquitos. Diseminación por viajeros virémicos
Dengue	Aumento de densidad de población en ciudades. Almacenamiento de agua en condiciones que favorecen el incremento en poblaciones de mosquitos. Ingreso del hombre a áreas selváticas.
<b>Orthomyxoviridae</b>	
Influenza	Cerdos, patos, agricultura. Hacinamiento
<b>Retroviridae</b>	
HIV, HTLV	Tecnología médica (transfusiones, transplantes). Drogadicción endovenosa. Cambios de hábitos sexuales

### *El virus Hantaan en Argentina: ¿«nueva enfermedad o virus re-emergente»?*

En el otoño de 1995 se registró un brote de una «nueva enfermedad» respiratoria en la zona del Bolsón, Provincia de Río Negro. Se detectaron 6 casos de los cuales 4 fueron fatales. También en Orán, Provincia de Salta, se venían observando casos similares que sumaron 21 desde 1991 hasta principios del 95. Por serología, se detectaron anticuerpos contra un hantavirus.

La enfermedad se adquiere por contacto directo con roedores infectados o por vía inhalatoria, por aerosoles contaminados con orina o heces de éstos. Si bien la aparición de esta enfermedad produjo pánico entre los pobladores de las áreas afectadas, dado que no se ha observado transmisión interhumana y que el hantavirus es lábil a la desecación, solventes, detergentes, etc. (por poseer envoltura), las medidas de prevención son simples y eficaces. Consisten en evitar el contacto con roedores o sus excrementos, observar normas adecuadas de higiene e impedir la proliferación de roedores en las cercanías de las viviendas.

Se desconoce el origen de este virus y no existen estudios epidemiológicos previos en la zona que indiquen la presencia de infecciones inaparentes en roedores o humanos. En la década del 80, Weissenbacher y col<sup>a</sup> realizaron en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, los primeros estudios para detectar hantavirus en Argentina. Por serología, se demostró la presencia de anticuerpos específicos en un 20% de las ratas capturadas en el puerto de la ciudad de Buenos Aires, así como en roedores criados en algunos bioterios. En el 16% del personal que trabajaba en bioterios se detectaron anticuerpos específicos contra hantavirus, producto de infecciones inaparentes dado que del interrogatorio no surgió la ocurrencia de ninguna enfermedad previa compatible con hantavirus.

Lamentablemente, estos estudios se discontinuaron y no existen otros datos publicados para nuestro país, con excepción de los presentados en este número de *Medicina (Buenos Aires)* por Parisi y col<sup>o</sup> y Weissenbacher y col<sup>o</sup>.

Existe una necesidad de implementar y/o continuar con programas activos de vigilancia epidemiológica para este y muchos otros virus presentes en nuestro medio, tanto re-emergentes como nuevos. Asimismo, resulta fundamental la organización y el apoyo permanente a una red de laboratorios especializados para detección temprana de virus y enfermedades.

La re-emergencia del hantavirus en Argentina plantea la pregunta: ¿estamos preparados para la emergencia de una epidemia viral?

Guadalupe Carballal

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires;

Sección Reumatología, Inmología y Virología, CEMIC, Billinghurst 2447, 1425 Buenos Aires

1. Myers G, MacInnes K, Myers L. Phylogenetic moments in the AIDS Epidemic. *In: Morse SS (ed). Emerging Viruses. Oxford: Oxford University Press, 1993, 120-37.*
2. Carballal G, Videla C, Merani MS. Epidemiology of Argentine Hemorrhagic Fever. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 259-74.
3. Kilbourne ED. Afterword: A personal summary presented as a guide for discussion. *In: Morse SS (ed). Emerging Viruses. Oxford: Oxford University Press, 1993; 290-5.*
4. Murphy FA, Nathanson N. The emergence of new virus diseases: an overview. *Sem Virol* 1994; 5: 87-102.
5. Peters CJ, Johnson ED, Jarhling PB et al. Filoviruses. *In: Morse SS (ed). Emerging Viruses. Oxford: Oxford University Press, 1993, 159-75.*
6. Le Duc JW, Childs JE, Glass GE et al. Hantaan (Korean Hemorrhagic Fever) and related rodent zoonoses. *In: Morse SS (ed). Emerging Viruses, Oxford: Oxford University Press, 1993; 149-58.*
7. Johnson KL. Emerging Viruses. Becton Dickison Lectureship. Eleventh Annual Clinical Virology Symposium, Philadelphia, April 3, 1995.
8. Weissenbacher MC, Merani MS, Hodara VL, et al. Hantavirus infection in laboratory and wild rodent in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
9. Parisi MN, Enria DA, Pini N, Sabattini MS. Detección retrospectiva de las infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
10. Weissenbacher MC, Cura E, Segura EL, Hortal M, Ju Baec L, Kgu Chu Y, Lee HW. Evidencia serológica de infección humana por hantavirus en Argentina, Bolivia y Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 17-22.

*Plagues are as certain as death and taxes.*

Las pestes son tan inevitables como la muerte y los impuestos.

Richard Krause

*In The coming plague.* Laurie Garrett. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1994, p 5

