

La viruela del mono, ¿una zoonosis emergente?

Galán-Torres JA¹

Sanid. mil. 2022; 78 (3): 137-139, ISSN: 1887-8571

Cuando se conocieron los primeros casos de esta enfermedad en España —el 18 de mayo en la Comunidad de Madrid se notificaron los primeros casos sospechosos, y dos días después el Ministerio de Sanidad confirmó siete de estos tras la secuenciación parcial del virus—, se sucedieron las notificaciones de enfermos positivos a este *Orthopoxvirus*. En solo un mes se diagnosticaron 500 casos acumulados en nuestro país (el 99 % en hombres con una media de edad de 36 años). La comunidad madrileña encabeza la lista, hasta el momento, de las comunidades afectadas, seguida de Cataluña, Andalucía, C. Valenciana, Canarias, y País Vasco. Los casos registrados continúan incrementándose; ya se habían confirmado 773 a finales de junio en Madrid y se administraron 65 dosis de vacuna (Bavarian Nordic) a los contactos estrechos, según comunicó la Consejería de Sanidad. Recientemente, la Comunidad de Madrid ha comenzado a dividir los viales de vacuna en cinco dosis, tras haber recibido la autorización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Embarazadas, niños e inmunodeprimidos recibirán dosis completas. Esta vacuna, denominada *Imvanex*, fue aprobada en 2013 para prevenir la viruela y, tras su estudio en primates, ha sido autorizada por la EMA para su utilización frente a la viruela del mono.

Hasta el presente se han registrado dos casos mortales en España debidos a esta infección, en ambos se produjo un cuadro de meningoencefalitis. El día 10 de agosto se comunicó en *The Lancet* el primer caso conocido de la enfermedad en un perro, un galgo de 4 años dio positivo y desarrolló lesiones semejantes a los de la viruela del mono, doce días después de que sus dueños contrajeran la enfermedad y fueran asistidos en un hospital de París. Se trataba de dos hombres, de 44 y 27 años, que presentaban ulceración anal, llagas, fiebre y dolor de cabeza. La homología era del 100 % en 195 kbp secuenciados en los respectivos aislados víricos.

Investigadores del Instituto de Salud Carlos III han publicado la primera secuencia completa del genoma del *Monkeypox virus* que está circulando por España. La estructura de la partícula vírica tiene la característica forma de ladrillo del virus de la viruela humana. Se trata de un virus de genoma ADN bicatenario, grande, que cuenta con su propia maquinaria de replicación en las células infectadas mediante la expresión de sus polimerasas. En España, según el Centro de Coordinación y Alertas y

Emergencias Sanitarias, la inmensa mayoría de los casos se dan en hombres. Igualmente ocurre en todos los países donde ha aparecido la enfermedad; sin embargo, según la OMS es atribuible no a tendencias sexuales si no a prácticas de riesgo. Este organismo internacional, tras algunas discrepancias en su comité, declaró, el 23 de julio de 2022, la «emergencia internacional» por la viruela del mono; por entonces se habían diagnosticado cinco casos mortales en el mundo de los 16.000 registrados hasta esa fecha. A finales de agosto España superaba los 6.000 casos. Los niños pequeños son los más vulnerables y se han comunicado casos en bebés que han sido contagiados por sus progenitores infectados.

La mayor investigación realizada hasta la fecha revela que el grueso de la transmisión se produce en el ámbito de la actividad sexual y en un grupo de población concreto, aunque no es la única vía de transmisión. Tras una colaboración internacional de 16 países, dirigida por investigadores de la Universidad Queen Mary de Londres sobre 528 infecciones confirmadas en 43 lugares diferentes, entre el 27 de abril y el 24 de junio de 2022 (*N Engl J Med.*, publicado en línea el 21 de julio). Los resultados señalan que el 98 % de las personas infectadas eran hombres homosexuales o bisexuales, siendo el 41 % VIH positivos y su edad media de 38 años. Además, su promedio de parejas sexuales en los tres meses previos fue de cinco. En la práctica, de cara a la prevención, esto plantea un problema doble: por un lado el riesgo de estigmatizar a estos grupos de población, lo que puede llevar a que el brote sea mucho más difícil de rastrear y de detener; y por otro, son muchas las voces críticas con esta actitud de sobreprotección de estos colectivos por parte de las autoridades sanitarias, que plantean que este sesgo está llevando a los organismos públicos a dar mensajes «peligrosos y erróneos» ya que se puede no focalizar los esfuerzos en la prevención y tratamiento de los grupos de riesgo.

Desde hace años la OMS vigilaba la posible amenaza del salto desde África a otros continentes de un patógeno emparentado con el virus humano y esta posibilidad se ha cumplido. El último caso de infección natural de viruela se dio en un somalí de 23 años, Ali Maow Maalin, en octubre de 1977. Muy distinto fue el caso de Janet Parker, de 40 años, una fotógrafa médica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Birmingham, la última víctima mortal de la cepa más letal de viruela, de la que se contagió cuando trabajaba en el piso superior de un departamento donde se realizaban investigaciones sobre este patógeno. Falleció el 11 de septiembre de 1978, un mes después de experimentar los primeros síntomas. En 1980, se dio oficialmente erradicada la viruela humana, y se dejó de vacunar frente a esta enfermedad; así, el *Variola virus*, causante de los mayores estragos que ha sufrido la humanidad, se había dado por desaparecido,

¹ Coronel veterinario (retirado). Doctor en Veterinaria. Especialista en Microbiología, Higiene y Sanidad Ambiental. Diplomado por la Escuela Nacional de Sanidad. Profesor de Enfermedades Infecciosas y Zoonosis.

Recibido: 30 de junio de 2022

Aceptado: 30 de agosto de 2022

doi: 0.4321/S1887-85712022000300002

siendo la única enfermedad infecciosa humana que se ha vencido, junto con la peste bovina, que tantas pérdidas causó en el ganado vacuno mundial.

Se cree que la viruela se originó en Egipto o la India, hace más de tres mil años. Se han encontrado marcas compatibles con viruela en algunas momias, entre ellas la del faraón Ramesses (Ramsés) V, que murió en 1157 a.C., a los 35 años de edad aproximadamente. Sus restos, conservados en el Museo de El Cairo, presentan en la cara, cuello y brazos abundantes lesiones redondeadas, probablemente vesiculosas, de cierta uniformidad y unos 2-5 mm de diámetro.

Muchos microbiólogos y genetistas han venido vaticinando que el siglo XXI sería el siglo de los virus. En veterinaria, nos resultan familiares muchas afecciones animales originadas por la familia *Poxviridae*: la viruela de la oveja, de la cabra, del búfalo, del camello, del caballo, de la vaca, de las aves, de los conejos, del cerdo, etc.; en varias de estas especies el autor ha tenido ocasión de observar diferentes cuadros clínicos. Afortunadamente, no suelen presentar síntomas en personas, y cuando lo hacen, por lo general, son lesiones circunscritas y no suelen mostrar gravedad. Precisamente, esta circunstancia supuso el inicio de la vacunación eficaz y definitiva en el ser humano.

Desde las primeras experiencias de Edward Jenner en el condado inglés de Gloucestershire (una región del suroeste de Inglaterra de ricos pastos donde hay abundante ganado, y en aquel tiempo la «enfermedad de las ubres» parecía ser endémica), en relación con la viruela de las vacas *Cowpox*, allá por 1789, este médico se encontró con que la viruela vacuna no era muy frecuente, pero en cambio la equina se difundió por toda Europa, por lo que no se descarta que, al menos en algunos casos, llegara a utilizar como fuente para la vacuna la linfa de lesiones de caballos infectados que luego transferiría a la vaca o directamente a los humanos. Este punto ha sido objeto de controversia entre distintos estudiosos. Respecto a esto señalar que la cepa HSPV MNR-76 se aisló de caballos enfermos en una región de Mongolia¹, en 1976; causa una enfermedad grave en la raza autóctona, que incluye pirexia y estomatitis pustulosa, con lesiones ocasionales en ubres y orejas, y es especialmente grave en potros y yeguas, llegando a provocar la muerte. Se han descrito diversas formas clínicas de viruela equina, incluida una forma benigna y localizada que involucra lesiones en el hocico y la cavidad bucal, conocida anteriormente como estomatitis pustulosa contagiosa, y una forma generalizada altamente contagiosa conocida como estomatitis papular equina. Ambas formas pueden infectar a las vacas; también se pudo comprobar, ya en 1801, que las personas infectadas con la viruela del caballo exhibían lesiones idénticas a las de la viruela bovina.

Por otra parte, la viruela se ha asociado a una dermatitis exudativa del hueso cuartilla, que se corresponde con la primera falange de los equinos, descrita como *grasa* o talón grasoso. El propio Jenner y otros médicos de la época, hacen referencia en sus escritos a esta afección del caballo, cuyo síndrome clínico está asociado también a otros agentes infecciosos y ambientales y que en las traducciones francesas y españolas se ha denominado *gabarro*. En 1798, Jenner describía siete casos en los que había utilizado pústulas de caballo como fuente de la materia vacunal y sostenía que: «la enfermedad progresa desde el caballo hasta el pezón de la vaca, y desde la vaca a la persona». Aunque era

común antes del siglo XX, la viruela equina es rara en la actualidad, hasta el punto de considerarse extinguida.

En 1796, Jenner inoculó a un niño de 8 años, James Philipps, con materia tomada de la mano de una ordeñadora llamada Sarah Nelmes a quien su vaca *Blossom* la había contagiado la viruela. El muchacho contrajo la viruela bovina, pero no enfermó cuando seis semanas después le inoculó gérmenes de la viruela humana, que en ciertos brotes llegaba a matar a un tercio de los infectados, y otros muchos quedaban con graves secuelas.

Actualmente, se realizan estudios con el virus de la viruela del ratón *Ectromelia virus*, que se muestra como un modelo experimental de viruela, incapaz de afectar al hombre y útil para estudiar determinados genes y ciertas proteínas que regulan la respuesta inmunitaria.

En realidad, aún no se conoce si el virus de la viruela del mono realmente ha cambiado, o se ha introducido simplemente en un entorno social en el que encuentra más capacidad de transmisión. Este virus es agente de una verdadera zoonosis, cuyo hábitat son los animales, principalmente roedores: ratas, ratones, ardillas, perrillos de las praderas, etc. El primer caso fue detectado en 1970 en el Congo, y desde allí se ha extendido a otras zonas donde se han sucedido casos esporádicos en humanos. Como recuerda el investigador Antonio Alcamí del CBMSO², en 2003 se detectaron 70 casos en Estados Unidos, cuyo origen fue la importación de ratas exóticas de Gambia que, a su vez, infectaron a los perros de las praderas (*Cynomys mexicanus*) que llegaron a estar en contacto posteriormente con los pacientes afectados. En 2018, se informó de casos puntuales en Reino Unido de personas que habían viajado a Nigeria, provocados por la variante más leve del virus. También se han comunicado casos importados en Israel y Singapur. En la República del Congo se han identificado varios centenares de casos debidos a una variante más patógena de este virus. Un amplio análisis genómico de secuenciación de la Universidad Autónoma de Madrid ha permitido confirmar que la causante del actual brote es la variante de África occidental.

Ante la pregunta, que podemos hacernos, de por qué aparecen ahora tantos casos en España y en otros países, comparto la opinión del doctor Alcamí, y nos encontramos con dos opciones: por los datos epidemiológicos conocidos el *Monkeypox virus* no se ha mostrado muy eficaz en la transmisión entre personas, aunque podría mutar y adaptarse mejor entre los humanos, incluso podría aprovechar el nicho que dejó el virus de la viruela humana. Otra posibilidad es que haya aparecido en un grupo de población en el que ha encontrado mayor facilidad de transmisión.

Según un reciente estudio liderado por João Paulo Gomes³, publicado en *Nature Medicine*, este patógeno es una rama divergente del brote de 2018-2019, originaria de un país endémico y que probablemente presenta cambios evolutivos recientes, en los que la proteína APOBEC3, responsable de regular la respuesta viral, pueda tener un papel relevante en la diversificación del virus, que permita el incremento de la transmisibilidad y su inesperado número de mutaciones observadas. Esta proteína se encuentra en los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas mieloides y plasmocitoides.

La llamada viruela del mono es una zoonosis viral rara, que hasta la fecha aparece esporádicamente en algunas partes del centro y oeste de la selva tropical africana, y presenta síntomas

EDITORIAL

parecidos a los observados en el pasado en los pacientes afectados de la enfermedad humana, pero de menor gravedad.

La posibilidad de contagio de los animales de compañía, en su mayoría perros y gatos, es muy baja, porque estos no son receptivos, pero no puede descartarse que el virus pueda *saltar* del ser humano a los animales a través de sus mascotas. Otros, como hámsteres, ratones, conejos o cobayas podrían ser susceptibles a la enfermedad y originar algún contagio, aunque tendrían menor importancia epidemiológica. No obstante, el Ministerio de Sanidad recomienda el aislamiento de las mascotas de los infectados, que deberán ser excluidas del entorno de los pacientes. En casos de sospecha de síntomas compatibles en estos animales: cuadro febril, letargo, dolor dorsal, erupción vesiculosa en boca y/o extremidades, se debe llevar al veterinario para confirmar su etiología mediante PCR. El cultivo del virus, la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica son otras técnicas de diagnóstico fundamentales. Actualmente no hay un tratamiento específico; se consideran útiles, por haber demostrado actividad contra la viruela del mono *in vitro* y en modelos experimentales aunque no han sido experimentados en áreas endémicas, el tecovirimat (aprobado por la FDA para el tratamiento de la viruela), el cidofovir y brincidofovir.

Se disponen de nuevas vacunas como la Jynneos, desarrollada para la viruela del mono y la viruela humana sobre los ensayos de inmunogenicidad y estudios en animales. Hay datos que sugieren que la vacuna antivariólica tiene al menos un 85 % de eficacia en la prevención de la viruela del mono, por su estrecha relación de este patógeno con el virus de la viruela. También existe la norteamericana Dryvax, de Wyeth Laboratories, para la *smallpox*, y otra, más reciente, sobre la que se está experimentando⁴.

Se necesitan estudios filogenéticos más avanzados para indagar sobre el origen de esta enfermedad, dado, entre otras cosas, que aunque se denomine viruela del mono, no es típico de estos simios, sino de roedores africanos.

1. Tulman ER et al. J Virol. 2006; 80(18): 9244-9258. En este amplio artículo se presenta la secuencia genómica del virus de la viruela equina.
2. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM.
- 3 Investigador del Instituto Nacional de Salud de Portugal, 24-junio-2022.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Monkeypox–CDC: Monkeypox and Smallpox Vaccine Guidance.