

Viruela símica: Un nuevo reto a la salud pública

Néstor P. Sánchez, MD, FAAD

Profesor de Dermatología y Patología
Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico
Profesor de Dermatología y Dermatopatología
Ponce Health Sciences University
Consultor, Hospital Menonita, Aibonito

Lillian Rivera, MD, FAAP

Profesora Asociada, Ponce School of Medicine

Introducción

Luego de la erradicación de la viruela a fines de la década de 1970 y del cese de su vacunación en los Estados Unidos en 1972, la viruela símica (VS o “Monkeypox”) ha venido a jugar un papel protagónico en las enfermedades causadas por los orthopoxvirus en humanos. Esta se consideraba una enfermedad rara con brotes esporádicos en los bosques tropicales de África central y occidental. Sin embargo, a 5 décadas de su aparición, la VS es responsable de múltiples brotes en varios países en y fuera de África. El creciente aumento en los casos y su expansión geográfica han elevado la preocupación sobre su transmisión entre humanos. Modelos matemáticos confirman el potencial para una epidemia global.¹

Etiología

La VS es causada por un virus zoonótico familia de los *poxviridae*, parecida a la viruela que pertenece a la subfamilia *chordopoxvirinae*, que afecta solo a vertebrados.^{2,3,4} Los poxvirus son parte de la familia de virus de DNA de doble cadena.⁵

La replicación del virus ocurre en el citoplasma y depende de los ribosomas del huésped para la traducción del RNA mensajero. Estudios genómicos en los orthopoxvirus proponen que estos están en constante evolución. La mayoría de los poxvirus preservan un área en su región central responsable del proceso de replicación con marcada variabilidad en los extremos terminales del genoma, responsables de la virulencia y adaptabilidad a diversos grupos de huéspedes.⁶ La pérdida de genes se asocia a una mayor virulencia y transmisión, siendo la viruela el virus orthopox con el genoma más pequeño.⁷

Estudios del actual brote lo relacionan con la cepa de África Occidental responsable del resurgimiento de la VS en 2017, en Nigeria, y de los casos subsiguientes fuera de África hasta 2019.⁸ Actualmente se han reportado más mutaciones que las anticipadas.⁹

Epidemiología

El virus fue descrito en 1958 por brotes de enfermedad similar a la viruela en monos importados a Dinamarca para investigación.¹⁰ En 1970, se reportó el primer caso de VS en humanos en un niño de 9 meses en la República Democrática del Congo (RDC).¹¹ En la década de 1970, se describieron 47 casos en África Central y Occidental, relacionados con contactos con animales por caza, consumo de su carne o manejo de residuos de sus cuerpos. Este virus se ha encontrado en simios, roedores y mamíferos de distintas especies, pero el reservorio natural aún permanece incierto.

Es interesante que la mayoría de los primeros casos se reportaron en niños y mujeres no vacunadas, con una mortalidad del 17%.¹² En ese momento, se empezó a sospechar de contagios de humano a humano con una enfermedad más leve y se empezó a ponderar el riesgo de epidemias por la eventual pérdida de la inmunidad de rebaño a la viruela. Desde entonces, la propagación del virus en distintos países de África no se hizo esperar, siendo la RDC el país más afectado, con reportes continuos de casos en los últimos 50 años. El número total de casos por brotes, desde el 2000, sobrepasó el de las tres décadas anteriores.¹³ Hasta hoy se han reportado dos cepas filogenéticas causantes de las infecciones en África Central y Occidental, con patogenicidad y mortalidad distintas. Hasta agosto de 2022, se han

confirmado en el mundo más de 30 mil casos de VS (y más de 10 mil en los Estados Unidos).¹⁴

Los primeros casos fuera de África se reportaron en 2003, en los Estados Unidos, relacionados con marmotas contagiadas por ratas gigantes de Ghana. Estas llegaron a América por mercaderes de mascotas exóticas, infectándose 53 personas con VS, de las cuales 51 fueron por contacto con animales y 2 por contacto con lesiones de personas afectadas. No hubo decesos, pero el 26% de los pacientes requirió hospitalización incluyendo un menor que desarrollo encefalitis.¹⁵

Desde 2017, se han reportado casos de VS en viajeros de Nigeria en Israel, Inglaterra y Singapur.¹⁶⁻¹⁹ En 2018, se reportó un cuarto caso en Inglaterra, confirmando por primera vez la transmisión nosocomial en personal de hospital que tuvo contacto con sábanas y superficies contaminadas de un paciente con VS activa. El 21 de mayo de 2022, la OMS/WHO reportó 28 casos sospechosos de VS en varios países y regiones fuera de África y sin fuente aparente de contagio.²⁰ El caso índice se reportó en Inglaterra: un viajero de Nigeria. Los otros casos son residentes de Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Portugal, España, Suecia y Estados Unidos. El análisis de la secuencia genómica sugiere una relación al perfil filogenético de los viajeros de Nigeria de 2018-2019 infectados con la cepa de África Occidental.²⁰ Estudios epidemiológicos encontraron que la mayoría de los primeros casos fueron hombres jóvenes con historial de relaciones sexuales con hombres. En muchos de ellos, sus prácticas y vínculos implicaron múltiples encuentros anónimos para los cuales el rastreo de los contactos ha sido un reto.

Patofisiología

Hay dos mecanismos de transmisión del virus: transmisión animal-humano y transmisión humano-humano.⁴ Esta última ha ido en aumento.^{21,22} Se cree que el contagio se da por el contacto con fluidos corporales, particulado disuelto en gotas del tracto respiratorio, lesiones de piel o mucosa de personas infectadas y con artículos que estuvieron en contacto con fluidos o costras de pacientes infectados.⁴ Se investiga la transmisión del virus de la VS por fluidos específicos como semen, saliva, heces y moco. El virus entra al cuerpo y se replica en el lugar de entrada (orofaringe, nasofaringe o la piel). Los síntomas

se asocian a la viremia y varían de acuerdo con la cepa de la VS. De ahí se disemina a los ganglios linfáticos, seguido de un proceso de viremia y diseminación a otros órganos. El periodo de incubación es de 7 a 14 días con un máximo de 21 días. Un paciente no es infeccioso en el periodo asintomático de incubación y una vez recuperado, cuando las lesiones están en costras. Aun así, estudios de costras de pacientes en el periodo de recuperación han demostrado presencia del virus.¹⁶ Los CDC recomiendan el aislamiento en cuartos de presión negativa, siguiendo medidas estándares de prevención de infecciones y de contacto.³

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la VS consisten en un cuadro de pródromo febril, la erupción maculopapular que progresa a pústulas y las costras con resolución en 3 a 4 semanas. Su virulencia y mortalidad dependen de la cepa causante de la infección, siendo la de África Occidental menos agresiva que la de Congo. En la mayoría de los casos recientes, los síntomas son mucho más leves, con una recuperación completa al mes de la infección. Aun así, no se sabe si lo que se está viendo ahora es una variante de la presentación clínica por una mutación o si se debe al sector de la población afectada actualmente. De ser así, la variabilidad y severidad de los síntomas pudieran cambiar cuando la infección afecte a sectores de la población que suelen tener una enfermedad más severa (pacientes pediátricos o los inmunocomprometidos). Estudios de la década de 1980 evidenciaron una variabilidad significativa de signos y síntomas entre pacientes vacunados y no vacunados, siendo estos últimos los más afectados.²³

La presentación usual consiste con un pródromo de 1 a 3 días de fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general, dolor de espalda y linfadenopatías,²⁴ seguido por una erupción maculopapular discreta con lesiones de que progresan a pústulas, vesículas con área umbilicada central de 0.5 a 1 cm, úlceras, costras y descamación similares a la viruela y la varicela. Hay casos descritos de erupción confluyente y polimórfica, y lesiones en distintos estadios de evolución.

Las lesiones al tacto se sienten profundas, firmes, dolorosas, con base de eritema y edema. Se suelen presentar primero en la cara, en el tronco y en las extremidades

con predilección de distribución centrífuga, aunque hay reportes de lesiones iniciales en genitales.⁵ Las lesiones pueden afectar las palmas de las manos, la planta de los pies y las mucosas. Las lesiones en la cavidad oral pueden erosionar y ser muy dolorosas, comprometiendo en algunos casos hasta la capacidad de hidratarse, de comer y de respirar.^{23,5} Una manifestación característica es el agrandamiento –diámetro de 1 a 4 cm– temporero y doloroso de los ganglios linfáticos a nivel maxilar, cervical o inguinal, frecuentemente firmes, lo que la distingue de viruela y varicela.²⁵ En la mayoría de los casos, las lesiones progresan a la vez y la fase postular dura una semana, antes del desarrollo de las costras.³ Algunos pacientes desarrollan un segundo pico de fiebre en esta fase, lo que se asocia al desarrollo de complicaciones y al deterioro general del paciente.²³

Una vez que progresa a la fase de costras, la hinchazón disminuye, las lesiones dejan de ser doloras y se tornan pruríticas. El desarrollo de sobreinfección bacteriana –celulitis, forúnculos, abscesos– se describe en hasta un 19% de los casos.²³ Al caer las costras, se pueden observar cambios de hiper o hipopigmentación postinflamatoria. La secuela más común de la entidad es el desarrollo de cicatrices en la cara y el cuerpo que mejoran con el tiempo. Estudios en África reportaron que la mitad de las cicatrices de la cara y el cuerpo eran notables de 1 a 4 años después de la infección inicial.¹²

La severidad de los síntomas va desde pacientes con menos de 25 lesiones hasta pacientes con miles de lesiones en todo el cuerpo y síntomas incapacitantes. En brotes anteriores –incluyendo el de 2003 en los Estados Unidos–, se describieron otros síntomas además de la fiebre y de la erupción en la piel: problemas respiratorios (64%), sudoraciones (40%), dolor de garganta (33%) y náusea y vómitos (20%).¹⁵ Se han descrito complicaciones serias: lesiones en córnea (con ceguera)^{12,13}, abscesos retrofaríngeos⁵, encefalitis,¹⁵ pulmonía²³ y edema pulmonar,²² en particular en niños. Puede haber complicaciones en gestantes, incluyendo transmisión intrauterina y muerte fetal.³⁰ En 2018, Nigeria reportó que 4 de las 7 muertes ocurridas fueron en pacientes inmunocomprometidos.

La mortalidad por VS en pacientes con la cepa de la cuenca del Congo es del 10% y, en aquellos con la cepa

de África Occidental, de 1 a 3,6%.²⁹ La morbilidad y mortalidad en los últimos años ha sido mayor en niños, jóvenes adultos y pacientes inmunocomprometidos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la VS incluye viruela, eczema herpético, herpes diseminado, sífilis, sarna humana, rickettsiosis, sarampión, infección bacteriana, erupciones asociadas a medicamentos, entre otros.²⁵ Ya se han reportado infecciones concomitantes de la VS con sífilis, varicela y VIH, lo que requiere un índice de sospecha y una evaluación minuciosa.^{26,27} Por su similitud a otras infecciones con manifestaciones cutáneas, su riesgo de contagio e implicaciones a la salud pública, todos los pacientes con sospecha de la enfermedad o exposición a la misma requieren ser evaluados con pruebas de detección molecular para poxvirus (PCR) y pruebas de serología para poxvirus (anticuerpos) con el fin de establecer el diagnóstico.¹⁴ Hay pruebas de detección molecular para poxvirus en tiempo real (*real-time PCR*) para examinar especímenes al momento.^{25,14} Los pacientes identificados con un historial y lesiones sospechosas de VS tienen que ser reportados al Departamento de Salud de Puerto Rico, de acuerdo con sus guías.

Las pruebas serológicas de anticuerpos requieren sueros agudos y convalecientes pareados para la detección de inmunoglobulina M específica para la VS dentro de los 5 días posteriores a la presentación, o detección de inmunoglobulina G después de 8 días.²⁸ Otras pruebas dependerán de posibles complicaciones o de entidades a descartar del diagnóstico diferencial. Otras formas de diagnóstico incluyen el aislamiento del virus mediante cultivo de especímenes clínicos y el análisis histopatológico, inmunohistoquímica y microscopía electrónica en biopsias de piel.²⁵

Dermatopatología

En la VS, al examen de la muestra de biopsia de piel con tinción de HE –hematoxilina y eosina–, se ve necrosis de la epidermis, degeneración de los queratinocitos y espongiosis, y la epidermis y la dermis superficial tienen un moderado infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos y linfocitos. Se pueden ver grandes células multinucleadas y cuerpos de inclusión virales eosinófilos en secciones de la epidermis. Los hallazgos

histológicos de la infección por VS son inespecíficos y similares a otros procesos virales.²⁴


Tratamiento

Aún no hay tratamientos específicos aprobados para la VS. Por ser una condición por lo general leve y autolimitante, las estrategias de manejo se limitan a medidas de soporte, prevención de sobreinfección de las lesiones, hidratación adecuada, aislamiento y monitoreo de la progresión de la enfermedad. El uso de medicamentos antivirales (*Tecovirimat*, *Cidifovir*, y *Brincidofovir*) o la inmunoglobulina de vaccinia intravenosa (*VIGIV*), tradicionalmente usados contra la viruela y las complicaciones de la vacuna, no se recomiendan para la población general. Aun así, los CDC pudieran autorizar su uso en circunstancias especiales en pacientes con manifestaciones serias, con complicaciones o en riesgo de desarrollar enfermedad severa, como los inmunocomprometidos, los pacientes pediátricos de menos de 8 años, las mujeres embarazadas o lactantes, los pacientes con enfermedad activa o con historial de dermatitis atópica u otras condiciones exfoliativas de la piel como quemados, zóster, acné severo, psoriasis, enfermedad de Darier o cualquier con áreas extensas de piel desnuda.¹⁴

Actualmente, los CDC recomiendan la vacunación a contactos de riesgo como estrategia para reducir la propagación de la VS. Se recomienda la administración dentro de los primeros 4 días de exposición. En los Estados Unidos hay dos vacunas autorizadas contra la viruela (*ACAM2000* y *JYNNEOS*). A la fecha, no se recomienda la vacunación de profesionales de la salud, excepto si su trabajo conlleva la realización y manejo de pruebas de pacientes con VS. Los CDC sí recomiendan el uso de medidas de barrera, equipo de protección (PPE) y sanitización de áreas expuestas a la VS.

Conclusión

La VS es una infección zoonótica emergente que lleva unas 5 décadas causando brotes en poblaciones en riesgo por contacto con reservorios en áreas tropicales de África Central y Occidental. Ha cobrado notoriedad por la aparición de casos y por su propagación rápida no usual fuera del África. Su morbilidad y mortalidad dependen de la cepa causante. A diferencia de los brotes anteriores, los casos actuales se han descrito en particular en varones que tienen

relaciones con varones. Estudios preliminares reseñan un comportamiento inusual de la enfermedad con una propagación rápida y múltiples mutaciones en su código genético. Afortunadamente, la sintomatología es leve; la duración de los síntomas se extiende a un mes. Dada la presencia del virus en la mayoría de los Estados Unidos y en muchos países fuera de África, debido a su incubación larga y a la transmisión por viajeros, la probabilidad de observar un aumento en Puerto Rico es muy real. Si bien se ha rechazado la preocupación de que se convierta en una pandemia como la del COVID-19, queda aún mucho por evaluarse de esta nueva amenaza de salud pública. 

Referencias

- Grant R, et al. (2020). Bulletin WHO, 98(9), 638–640.
- Van Regenmortel MH, et al. Academic Press; San Diego: 2000.
- Moore M, Zahra F. (2022). Monkeypox. StatPearls Publishing.
- Alakunle E, Moens U, et al. (2020). Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses*, 12(11).
- Anderson MG, et al. *Pediat Infect Dis J*. 22. 2023;12: 1093-9.
- Hendrickson RC, Wang C, et al. (2010). *Viruses*, 2(9), 1933–1967.
- Kugelman JR, et al. (2014). *Emerging infectious diseases*, 20 (2), 232–239.
- Joana I, et al. *Virological*. May 19, 2022.
- Hughes AL, et al (2010). *J Molecular Epidem*. 10(1), 50–59.
- von Magnus P, et al. *Acta Path Microbiol Scand*. 1959; 46:159.
- Ladnyj ID, et al. (1972). *Bulletin WHO*, 46(5), 593–597.
- Breman JG, Kalisa-Ruti, et al. (1980). *Bulletin WHO*, 58(2), 165–182.
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. (2022). The changing epidemiology of human monkeypox. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(2).
- CDC (2022). Monkeypox Information for Health Professionals.
- CDC (2003). Morbidity and mortality weekly report, 52(23), 537–540.
- Erez N, et al. (2019). *Emerging infectious diseases*, 25(5), 980–983.
- Vaughan A, et al. (2018). *Europ communic disease bullet*. 23 (38).
- Public Health England. Monkeypox case confirmed in England 2019.
- Yong S, et al. (2020). *Emerging infect diseases J*. 26(8), 1826–30.
- WHO. World Health Organization; 2022.
- Vaughan A, et al. (2020). *Emerging infect diseases J*. 26(4), 782–785.
- Nakoune E, et al. (2017). 4(4).
- Jezek Z, et al. (1987). *J Infectious Diseases*, 156(2), 293–298.
- Cameli A, Stratman EJ. *Monkeypox*. *Dermatology*.
- McCollum AM. (2014). *Infect Diseases Soc America*, 58(2), 260–267.
- Hughes CM, et al. (2020). *Americ J trop med hygi*. 104(2) 604–611.
- Ogoina D, et al. (2020). *Clinical infectious diseases*. 71(8).
- Brown K. (2016). *Tropical Med and Infectious Diseases* 1(1), 8.
- Parker S, Buller RM. (2013). *Future virology*, 8(2), 129–157.
- Mbala PK, et al. (2017). *J infectious diseases*, 216(7), 824–828.
- CDC. 2022 Monkeypox and Orthopoxvirus Outbreak Global Map.
- Lefkowitz EJ, Wang C, et al. (2006). *Virus research*, 117(1), 105–118.
- O'Toole A, Rambaut A. (2022) Institute of Evolutionary Biology, University of Edinburgh, UK.
- Angelo KM, et al. (2019). *J travel med*. 26(5).