

Viruela: es conveniente tenerla en mente

Raúl Garza-Velasco¹, Luis Manuel Perea-Mejía² y Alma Edna Inzunza-Montiel²

Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

La erradicación de la viruela representa uno de los principales logros mundiales en salud pública, dado que se trataba de una de las enfermedades especialmente graves y destructivas para la humanidad.

A tal respecto, una de las grandes preocupaciones de los expertos estadounidenses dedicados a combatir el bioterrorismo reside en la posibilidad de que la enfermedad pudiera reaparecer como consecuencia de la liberación intencional del agente causal.

Ciertamente, México no es un país beligerante y la lógica señala que difícilmente sería objeto de ataques con armas de destrucción masiva; sin embargo, también es obvio que colinda con una nación que destaca entre los “blancos” pretendidos por terroristas internacionales y, además, que en este país se ubican empresas, oficinas y otras instalaciones de propiedad estadounidense.

El presente trabajo aborda en forma resumida los principales aspectos de la viruela, ya que la preparación hacia una eventual respuesta del equipo de salud también implica a los químicos del laboratorio clínico.

Palabras clave: viruela, bioterrorismo, patología, respuesta, vacuna.

Abstract

Smallpox eradication represents a great accomplishment of public health around the world since it was a widespread disease with serious morbidity and mortality. In this sense specialists dedicated to confront the bioterrorism in the United States are worried because smallpox is a genuine threat as a biological weapon.

Certainly Mexico is not a belligerent country and it is improbable that we suffer attacks with weapons of mass destruction. However it is also clear that we are neighbors of the most important target of terrorists organizations and the United States have established many companies and offices in Mexico.

This article highlight the main characteristics of smallpox because also the chemists who work in clinical laboratories require to be prepared in order to respond adequately against an eventual bioterrorist attack.

Keywords: smallpox, bioterrorism, pathology, response, vaccine.

Viruela: es conveniente tenerla en mente

Raúl Garza-Velasco¹, Luis Manuel Perea-Mejía² y Alma Edna Inzunza Montiel²

Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Introducción

El término bioterrorismo se refiere al uso intencional de agentes biológicos, especialmente virus, bacterias, hongos y toxinas, para provocar muerte o enfermedad en humanos, animales o plantas. Sin embargo, el vocablo también incluye la posibilidad de que los terroristas sólo amenacen con emplear a dichos agentes biológicos, lo que obviamente resultaría suficiente para crear pánico entre la supuesta población “blanco” (1, 2, 3).

Si bien cualquier agente patógeno puede ser habilitado como arma biológica, los microorganismos o productos microbianos más reconocidos como potenciales agentes de bioterrorismo incluyen a los bacilos del ántrax, de la peste o plaga y de la tularemia, a la toxina botulínica y, desde luego, a los virus de la viruela y de las fiebres hemorrágicas (2, 3).

Ciertamente, el ántrax está considerado como el arma biológica por antonomasia debido, entre otras diversas razones, a la relativa facilidad con la que el bacilo se reproduce bajo condiciones de laboratorio, a la rapidez con la que aquel esporula, a la notable resistencia de las esporas (la forma infectiva del microorganismo)

hacia las condiciones climáticas extremas o las propias detonaciones de las bombas y misiles en los que se podrían proyectar, e inclusive, al hecho de que el ántrax pulmonar deriva en una alta letalidad en el humano (1).

No obstante, también existe gran consenso en el sentido de que una eventual reactivación intencional de la viruela impactaría mucho más negativamente en cuanto a la salud pública, no sólo porque esta afección logró ser erradicada del planeta desde 1978 sino, adicionalmente, por su mayor gravedad y mortalidad, y porque los enfermos continuarían diseminándola entre la comunidad (4, 5, 6, 7).

El presente trabajo aborda los principales aspectos de la viruela, desde el punto de vista de su reconocimiento global como arma biológica crítica, e incluye aspectos que integrarían una respuesta oportuna en caso de que la enfermedad reapareciera por algún ataque bioterrorista.

i. Patogenia y patología

La viruela es ocasionada por el principal *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*, el cual recibe la denominación de virus *Variola*. Éste sólo afecta al humano y se transmite principalmente a través de la inhalación de microgotas de saliva expelidas por el enfermo, al toser, estornudar y hablar, por lo que la mayoría de los casos tienen su origen al establecerse un contacto cercano con el enfermo. Sin embargo, es claro que el contagio también sucede por contacto físico, a través de fomites y cuando la piel se inocula con material proveniente de las

pústulas¹; si bien las costras de los pacientes afectados también contienen al virus, el contacto con aquéllas puede o no resultar efectivo en la transmisión del padecimiento (4, 8).

Las personas infectadas no transmiten el virus durante el periodo de incubación de la enfermedad ni durante los primeros días del estadio prodrómico. En realidad, la patología se torna contagiosa al aparecer los exantemas iniciales en las mucosas buco-faríngea y nasal; de hecho, la transmisión tiene lugar desde que brota el exantema y durante los siguientes 7 a 12 días (cuando las lesiones son vesiculares y pustulares), afectando a 40-50% de los contactos (8).

A tal respecto, en los tiempos de vigencia del padecimiento se distinguía claramente un lapso de 15 a 20 días entre cada generación de personas afectadas; en ello influían decisivamente el limitado periodo dentro del cual la enfermedad podía contagiarse y el hecho de que, al aparecer el exantema, la fiebre característica de tal estadio provocaba la permanencia en cama del individuo transmisor (3,9).

El periodo de incubación de la viruela fluctúa entre los 7 y 19 días, antecediendo al denominado estadio prodrómico o pre-exantemático, en el cual inician síntomas tales como fiebre elevada, cefalea, postración, dolor muscular generalizado, náuseas y vómito (8).

¹ Dicha vía constituía la antigua variolización.

Cabe señalar que, dependiendo de la virulencia del agente causal, existe una primera categorización del padecimiento, dividiéndolo en mayor o menor; esto es de particular importancia porque la viruela mayor corresponde a la forma más grave y se asocia a una mortalidad cercana al 30-35% y, la viruela menor, se caracteriza por un exantema menos denso y su letalidad es de sólo 1% (7,10).

A su vez, se reconocen 4 formas clínicas de la viruela mayor: ordinaria, modificada, plana o chata y hemorrágica, si bien la denominada viruela ordinaria ha sido definitivamente la de mayor predominio natural²: constituía hasta el 90% del total de casos, afectando casi en forma exclusiva a personas no vacunadas. En relación con su proceso evolutivo, el exantema aparece 2 a 4 días después del inicio de la fiebre (particularmente en la frente y el resto de la cara) y, secuencialmente, otras lesiones tienen origen en las porciones distales de brazos y piernas, antes de su diseminación hacia el tórax y abdomen³ (1, 4, 8, 11).

Entre los 5 a 6 días que suceden a la aparición del exantema, las lesiones progresan, desde su aspecto macular hasta otro claramente vesicular, conteniendo cada vez mayor cantidad de líquido. Es importante hacer notar que las vesículas se evidencian comúnmente con aspecto umbilicado y que, posteriormente, entre los días 7 y 10, aquéllas alcanzan sus dimensiones

² Las viruelas hemorrágica y plana deben su denominación a las respectivas apariencias de las vesículas y ambas se asocian a mortalidades muy cercanas al 100%; la modificada sólo afectaba a algunas personas vacunadas y la no eruptiva era indeterminada.

³ El exantema invade casi toda la piel en aproximadamente 24 h.

máximas (resultando elevadas, redondas y firmes al tacto) y la fiebre reaparece, permaneciendo elevada hasta que las lesiones se tornan costrosas (7, 10, 11).

Sin embargo, además de lo antes mencionado, es conveniente tomar en cuenta los siguientes aspectos (4, 8, 10):

- ✓ Las vesículas suelen presentar un mismo estadio de evolución en cada área particular del cuerpo.
- ✓ La distribución del exantema ocurre “en forma centrífuga”, iniciando en la cara y la parte cercana a las manos y los pies (las palmas y plantas también suelen encontrarse afectadas), antes de diseminarse al pecho y abdomen.
- ✓ Las costras empiezan a formarse hacia el final de la segunda semana y se desligan durante los 7 a 10 días siguientes, dejando en su lugar áreas notablemente hipopigmentadas y/o grandes cicatrices.
- ✓ Entre las complicaciones de la viruela, figuran algunos tipos de encefalitis, las infecciones secundarias de origen bacteriano, viral o fúngico (tanto en las lesiones cutáneas como en las del tracto respiratorio) y ciertos casos de artritis en infantes.
- ✓ La muerte por viruela sobreviene entre los días 10 y 18 de la enfermedad debido, entre otras razones, al carácter sistémico de la enfermedad, lo cual afecta a diversos órganos y a la propia respuesta inmune.

ii. Principales aspectos de una respuesta apropiada

Evidentemente, la condición básica para encontrarse en posibilidad de responder adecuadamente a un eventual ataque intencional con viruela consiste en aceptar que, aunque no se trata de probabilidades altas, aquel podría ocurrir. En consecuencia, podrá tener lugar una preparación correspondiente, con la cual el equipo de salud y sus auxiliares se encontrarían capacitados para detener el problema en lapsos relativamente cortos, al margen de la enfermedad asociada a la emergencia: viruela o cualesquiera otra.

En otras palabras, es particularmente congruente la afirmación de que un equipo de salud preparado para hacer frente a la viruela, también lo está para neutralizar brotes debidos a otros padecimientos, ya sean de origen natural, accidental o intencional⁴. Ello se debe fundamentalmente a que el control de la viruela implica acciones especiales debidamente coordinadas en los siguientes sentidos (6, 7, 9, 12):

1. Es preciso detectar rápidamente a los enfermos, tanto para tratarlos como para aislarlos apropiadamente del resto de la comunidad.

⁴ La Secretaría de Salud mexicana cuenta con un plan nacional que contiene 6 fases, dirigido a neutralizar todo tipo de emergencias en salud, incluidos eventuales eventos bioterroristas.

2. Los contactos de los enfermos deben ser localizados a la mayor brevedad posible, para ser vacunados, confinarlos a sus respectivos domicilios y supervisar frecuentemente sus condiciones físicas.

En cuanto al primer punto, la rápida detección de los individuos afectados depende inicialmente de que los médicos generales y, desde luego, los epidemiólogos, logren sospechar de la enfermedad al realizar la auscultación correspondiente. Además, como sucede comúnmente, el laboratorio debe confirmar el diagnóstico preliminar a la mayor brevedad posible, para lo cual en el caso de la viruela y de las fiebres hemorrágicas se requieren las mayores medidas de bioseguridad con que se cuente (BSL-3 o BSL-4). Por último, el lugar del aislamiento se elige en función de la cantidad de enfermos: inicialmente, estos pueden permanecer en el hospital⁵, siempre que se disponga de algún cuarto con presión negativa y filtros de aire de alta exigencia (10, 13, 14).

Con respecto al segundo punto, el trabajo puede resultar particularmente demandante, ya que los contactos suelen incluir gente desconocida para el enfermo y no sólo familiares, amigos y otros interlocutores. Por obvio, la oportuna localización de los contactos permite la neutralización o atenuación del posible cuadro patológico y que la enfermedad continúe diseminándose entre la comunidad (4, 6, 12).

⁵ La simple presencia de un enfermo en el hospital puede desencadenar el brote nosocomial correspondiente, si el médico en turno no sospecha de la enfermedad y/o no toma las medidas adecuadas para evitar la transmisión.

Ciertamente, es conveniente que los miembros participantes del equipo de salud hayan sido vacunados con la suficiente antelación y que las autoridades cuenten con la suficiente reserva de vacuna, e inclusive –de ser posible–, con alguno de los agentes terapéuticos de muy reciente desarrollo, tales como el cidofovir, marboran, ribavirin y cidofovir cíclico (15, 16).

En otras palabras, la vacunación es indispensable: previene la muerte cuando se aplica después de los 5 días posteriores a la exposición e impide el desarrollo de la enfermedad si se administra dentro de las primeras 72 h (4, 7, 9).

iii. La vacuna antivariolosa

Si bien las primeras fórmulas para prevenir la muerte por viruela contemplaban el contacto intencional con tejidos dañados y restos costrosos de los enfermos (proceso denominado variolización)⁶, en realidad fue hasta 1796 cuando Edward Jenner descubrió la primera vacuna contra el padecimiento, previa observación de que la interacción con el material asociado a lesiones de viruela bovina generaba inmunidad protectora contra la viruela humana⁷ (17).

La vacuna de Jenner fue utilizada exitosamente hasta la década de los 1970s, significándose como el pilar de la erradicación mundial de la viruela, certificada el

⁶ La variolización llegaba a prevenir la enfermedad o a generarla con cuadros notablemente menos graves y muy poco riesgosos, salvo en algunas excepciones.

⁷ Jenner asignó el nombre de “*vacca*” al inmunógeno, en clara alusión al animal del cual lo obtenía; posteriormente, Luis Pasteur modificó el término a “vacuna” para aludir a cualquier preparación cuya administración en humanos protegiera contra el correspondiente agente infeccioso.

8 de mayo de 1980 por la OMS. Poco tiempo después, apareció una de las actuales vacunas antivariolosas, para sustituir a la de Jenner: se prepara con linfa de ternera conteniendo partículas viables atenuadas del virus *Vaccinia*⁸ proporcionado por el *New York City Board of Health* (NYCBOH) y diversos antibióticos (polimixina B, estreptomicina, tetraciclina y neomicina), se le agregan glicerina y fenol (como diluyente y preservativo, respectivamente), y se distribuye en forma liofilizada (6, 7, 17, 18).

Este producto, conocido comercialmente como *Dryvax*, se aplica a través de 15 punciones en la piel⁹, utilizándose una aguja bifurcada diseñada especialmente para ello, y desencadena una aceptable respuesta inmunológica. No obstante, en EUA ya se experimenta con otras 2 vacunas constituidas por el mismo virus *Vaccinia*, elaboradas en cultivos celulares y, por lo tanto, más seguras en cuanto a la eventual provocación de respuestas de hipersensibilidad (16, 17).

Cabe subrayar que la vacuna antivariolosa también muestra una importante eficacia de más de 90% cuando se aplica aún después de la exposición: proporciona protección contra la infección y la enfermedad; en el primer caso, cuando aquélla se administra durante la primera semana y, en el segundo, cuando la aplicación ocurre en la segunda semana. No obstante, dado que el producto contiene virus vivos, es normal que aparezcan un eritema, inflamación y

⁸ *Vaccinia* corresponde a otro *Orthopoxvirus* como lo son los virus de la viruela del mono, de la vaca y del humano.

⁹ La vacuna se aplica en el músculo deltoides o en la región posterior del brazo, alrededor del tríceps.

dolor, así como fiebre y cierto grado de linfadenopatía en los nódulos linfáticos axilares, la cual dura entre 3 días y algunas semanas (6, 18).

Además, entre las complicaciones de la vacunación destaca notablemente la autoinoculación accidental de *Vaccinia* (lo cual sólo sucede en 500 de cada millón de personas que reciben la vacuna por vez primera); el problema suele surgir cuando el individuo lleva la mano al sitio de aplicación y, posteriormente, a la cara, párpados, nariz, boca u otras mucosas. Otras complicaciones más raras son los exantemas eritematosos o urticariales, el eritema multiforme, el *eczema vaccinatum*, las *vaccinias* generalizada y progresiva, así como la encefalitis posvacunal (16, 18).

Comentarios finales

- Cualquier caso sospechosos de viruela representa una emergencia de salud pública y debe ser notificado inmediatamente a las autoridades locales, estatales y federales.
- El diagnóstico de laboratorio de la viruela incluye diferenciar a la enfermedad respecto de la varicela: en EUA, cerca del 50% de los casos en los que se sospecha de la primera, se ha detectado a la segunda, mediante pruebas de inmunofluorescencia directa.
- El manejo de las muestras asociadas a casos sospechosos de viruela está restringido a laboratorios del más alto nivel de bioseguridad. En México, dichos especímenes tendrían que enviarse específicamente al Instituto

Nacional de Referencia Epidemiológica (InDRE)¹⁰, en donde se llevarían a cabo cultivos y, más probablemente, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

- En EUA, diversos miembros del equipo de salud de los niveles locales, estatales y federales han sido vacunados contra la viruela, previendo que puedan entrar en contacto con enfermos víctimas de algún futuro evento bioterrorista.
- Si bien existen algunas contraindicaciones para la vacunación contra la viruela, después de alguna exposición resultaría absolutamente indispensable vacunar a todos los individuos implicados.
- Es importante contar con inmunoglobulina humana anti-vaccinia para tratar de neutralizar las eventuales complicaciones de la vacunación antivariolosa.

Referencias bibliográficas

1. Gordon S.M.: The threat of bioterrorism: a reason to learn more about anthrax and smallpox, *Cleve Clin J Med*, 1999; 66(10): 592-595, 599-600.
2. Henderson D.A.: Bioterrorism as a public health threat, *Emerg Infect Dis*, 1998; 4: 488-492.
3. Leggiadro R.J.: The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000; 21(1):53-56.
4. Berche P. : The threat of smallpox and bioterrorism, *Trends Microbiol*, 2001; 9(1): 15-28.

¹⁰ En EUA, las muestras sospechosas deben hacerse llegar al CDC.

5. Blendon R.J., DesRoches C., Benson J.M., Herrmann M.J., Taylor-Clark K. and Weldon K.J.: The public and the smallpox threat, *N Engl J Med*, 2003; 348(5):426-432.
6. Halloran M.E., Longini I.M., Nizam A. and Yang Y.: Containing bioterrorist smallpox, *Science*, 2002; 15:298(5597):1428-1432.
7. Henderson D., Inglesby T., Bartlett J., Ascher M.S., Eitzen E. and Jahrling P.B.: Consensus statement: smallpox as a biological weapon: medical and public health management, *JAMA*, 1999; 281(22): 2127-2137.
8. Henderson D.A.: Smallpox: clinical and epidemiologic features, *Emerg Infect Dis*, 1999; 5(4): 537-539.
9. Meltzer M.I., Damon I., LeDuc J.W. and millar J.D.: modeling potential response to smallpox as a bioterrorist weapon, *Emerg Infect Dis*, 2001; 7(6): 959-969.
10. Varkey P., Poland G. and Cockerill F.: Confronting bioterrorism: physicians on the front line, *Mayo Clin Proceed*, 2002; 77: 661-672.
11. Hanrahan J.A., Jakubowycz M. and Davis B.R.: A smallpox false alarm, *N Engl J Med*, 2003; 348(5): 467-468.
12. LeDuc J.W. and Jahrling P.B.: strengthening national preparedness for smallpox: an update, *Emerg Infect Dis*, 2001; 7(1): 155-157.
13. Jortani S.A., Snyder J.W. and Valdes R.: The role of the clinical laboratory in managing chemical or biological terrorism, *Clin Chem*, 2000; 46(12):1883-1893.
14. Klietmann W.F. and Ruoff K.L.: Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist, *Clin Microbiol Rev*, 2001; 14(2): 364-381.
15. Bray M., Martinez M., Smee D.F., Kefauver D., Thompson E. and Huggins J.W.: Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge, *J Infect Dis*, 2000; 181(1): 10-19.
16. Rosenthal S.R., Merchlinsky M. and Kleppinger C.: Developing new smallpox vaccines, *Emerg Infect Dis*, 2001; 7:7.
17. Hilleman M.R.: Vaccines in historic evolution and perspective, *J Hum Virol*, 2000; 3(2): 63-76.
18. Lane J.M., Ruben F.L., Neff J.M. and Millar J.D.: Complications of smallpox vaccination, 1968: Results of ten statewide surveys, *J Infect Dis*, 1970; 122:303-309.