



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Virus sin fronteras: el caso del virus cow pox, agente de la viruela bovina.

por Celia E.Coto*

La pandemia de gripe de este año 2009 es un claro ejemplo de que los virus no reconocen fronteras, no sólo las que limitan a los países sino también otras fronteras como la pobreza, la edad o la educación.

Las condiciones sanitarias en las que viven muchas personas, en especial los niños, derivan directamente del estado de pobreza familiar y en ese sentido las diferencias entre grandes poblaciones de Latinoamérica y los países europeos centrales son abismales. Mientras muchos niños de Latinoamérica viven descalzos, en casas paupérrimas, mal alimentados y rodeados de todo tipo de animales salvajes y de insectos; en países europeos como Alemania, Francia y Holanda los niños y adolescentes eligen mascotas para compartir sus vidas. No merecería nuestro comentario si se tratara de gatos o perros, es que esas mascotas de compañía son ratas. Estos animales muy populares en Estados Unidos y Europa son ratas derivadas de la especie *Rattus norvegicus* (rata noruega), cuyo origen se remonta a principios del siglo XX cuando algunas personas comenzaron a criarlas y cruzarlas de manera de obtener animales dóciles e inteligentes con los cuales entretenerse y sentirse acompañados en sus hogares. En cuanto a su aspecto el color del pelaje, varía desde blanco hasta azul (ver fotografía 1). Estas elegantes ratas viven más que sus congéneres salvajes por su mejor alimentación y salud y no son transmisores de enfermedades bacterianas propias de las ratas marrones (1). Sin embargo, tal como narraremos a continuación se están convirtiendo en una fuente de infección del virus cow pox para el hombre.

El virus del cow pox (CPXV) tiene una historia curiosa. Tal como lo relatáramos en trabajos anteriores (2,3) sirvió para que Edward Jenner, en 1796, creara su famosa vacuna contra la viruela vigente hasta 1980, año en que se acordó dejar de vacunar en el mundo debido a la desaparición de casos clínicos de la enfermedad.



Fotografía 1. Típica rata de compañía de cabeza manchada en forma de caperuza.

Fuente: wikipedia.org/wiki/fancy-rat.

En el transcurso de su práctica médica, Jenner observó que los animales de granja, como vacas, caballos y cerdos sufrían enfermedades parecidas a la viruela que se conocían como Cowpox, Horsepox y Swinepox respectivamente y que dichas enfermedades podían transmitirse al hombre. Observó también que las ordeñadoras de vacas que sufrían de Cowpox desarrollaban unas pocas pústulas en sus manos a la vez que estaban protegidas contra la viruela, porque no enfermaban durante un brote epidémico.

Hoy sabemos, que esos virus, miembros de la familia *Poxviridae* pertenecientes a la subfamilia que infecta a los vertebrados (*Chordopoxvirinae*) y al género *Orthopoxvirus*, comparten antígenos comunes en su estructura, por lo que presentan inmunización o protección cruzada. Nos referimos específicamente a los virus de viruela, vaccinia (utilizada como vacuna), cowpox y monkey pox (viruela de los monos) ya que en el género se clasifican numerosas especies más sobre las que no discutiremos.

Balance ecológico

El origen del virus de vaccinia que se usó como vacuna es incierto. Mediante secuenciación de su genoma se ha logrado establecer que no se trata de una variante del virus viruela, ni es el primitivo cowpox utilizado por Jenner. Todas las cepas de vaccinia utilizadas tienen genomas similares por lo que se especula o bien que se trata de un recombinante del virus cowpox con otro virus del grupo o que se obtuvo después de tantos pasajes por los brazos de las personas. En la referencia (3) se discuten los eventuales peligros del uso del virus vaccinia como vacuna que finalmente llevaron a discontinuar la vacunación frente a la desaparición de casos de viruela.

Hace casi veinte años que se ha dejado de vacunar. ¿Qué ha ocurrido en este lapso con la presencia en la naturaleza de los otros orthopoxvirus relacionados? Por el momento se han detectado tres: el monkey pox (viruela de los monos), el virus vaccinia y el cowpox. El virus monkey pox es un virus zoonótico cuyo reservorio son roedores y en menor medida algunos primates no humanos. Es originario de África y aunque fue descubierto en 1958, los primeros

casos en el hombre se describieron en la década de los 70 (4). La zona de influencia del monkey pox se ha extendido y en Estados Unidos se han reportado brotes de esta virosis en el 2003. El peligro de la infección con los poxvirus reside en el aumento del número de personas inmunosuprimidas por medicación o infección con el virus HIV. En estas personas las infecciones con los virus pox son severas y de carácter generalizado.

Es curiosa la situación que sufre el ganado vacuno en Brasil: la infección con virus vaccinia. En este caso el contagio pasó del hombre al animal aunque no se tiene muy claro cuándo y cómo ocurrió. Lo que no existen dudas es que la infección con virus vaccinia se extiende por todo el territorio brasileño afectando a los animales en su calidad y también a la leche que producen. Los numerosos aislamientos de ortopoxvirus de humanos y vacunos ocurridos desde 1963 son todas cepas de la especie virus vaccinia (5).

El tercer ortopoxvirus que está causando preocupación es el virus cowpox cuyo reservorio son los ratones silvestres y no las vacas como se creyó durante muchos años. Es notable la capacidad de este virus de saltar las barreras de las especies enfermado a los huéspedes ocasionales, siendo uno de los factores importantes en la transmisión, las ratas marrones (*Rattis norvegicus*). Mientras el virus de vaccinia parece medrar en Latinoamérica, CPXV es endémico entre los roedores del continente europeo. Pero se ha manifestado clínicamente en diferentes huéspedes y casi con certeza por contacto con las ratas salvajes como se muestra en la figura.

Como todos estos virus pox causan enfermedades relativamente benignas lo que se preguntan los investigadores es si su presencia estaba enmascarada por la existencia de los casos de viruela o por efecto de la aplicación de la vacuna antivariólica dado que, como mencionamos antes, todos estos virus presentan inmunidad cruzada.

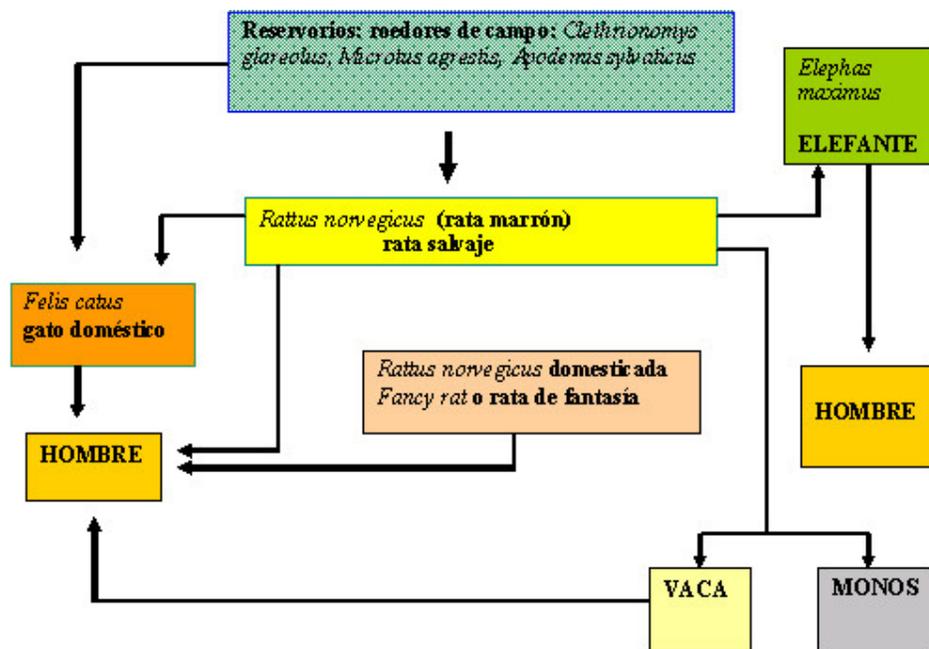


Figura: Transmisión del virus cowpox: los ratones de campo son aparentemente los reservorios del virus, no se sabe si también lo es la rata marrón. Según el esquema basado en las publicaciones científicas, el principal transmisor de la enfermedad sería *Rattus norvegicus* y los huéspedes accidentales, el gato doméstico, el elefante, las ratas de compañía, la vaca y diversas clases de monos. Salvo para estos últimos, se ha demostrado que el resto de los animales mencionados pueden infectar al hombre que sería también un huésped incidental. No se pudo probar que haya transmisión entre humanos.

Reservorios y transmisores

Entre 1995 y 1999 se publicaron tres trabajos que demuestran mediante diferentes técnicas que los reservorios del CPXV en Europa Occidental son los ratones silvestres (6), (7), (8). Las especies involucradas son *Clethrionomys glareolus*, *Microtus agrestis*, *Apodemus sylvaticus* y también encontraron un aislamiento de virus en el ratón casero *Mus musculus*. Se cree que los gatos domésticos (ver figura) pueden entrar en contacto con estos roedores en ciertas épocas del año e infectarse y luego actuar de transmisores al humano (8). Los síntomas del gato son la aparición de lesiones en la cara, cuello, patas y menos frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior. ¡Pero ojo con el cowpox, porque hasta los elefantes de circo pueden infectarse! En febrero de 2007, un elefante (*Elephas maximus*) de un circo sito al Norte de Alemania apareció todo lleno de úlceras en la piel y membranas. No se pudo curar al animal que presentaba una infección generalizada por Cowpox y hubo que sacrificarlo. Se sabía que no había sido vacunado contra la viruela. Se secuenciaron dos genes del CPXV y se caracterizaron. A los pocos días su cuidador desarrolló una pústula en una mano. El análisis de la lesión permitió aislar y caracterizar genéticamente un virus igual al del elefante. Con el fin de averiguar cuál había sido el transmisor se capturaron cuatro ratas noruegas que vivían en el mismo predio. Todas tenían anticuerpos contra CPXV y de una de ellas se pudo aislar virus idéntico al del cuidador y al de su elefante. Los autores (9) postulan que *Rattus norvegicus* pueda ser también reservorio del virus y aconsejan vacunar con vaccinia a los animales exóticos de circos o del zoológico para protegerlos contra el cowpox.

En septiembre de 2003, tres macacos que habitaban una reserva destinada a animales salvajes desarrollaron una enfermedad compatible con cowpox (10). Un estudio serológico realizado al resto de los monos de varias especies demostró la presencia de anticuerpos neutralizantes en suero indicando que también habían sido infectados sin presentar sintomatología. En la búsqueda del posible transmisor se estudiaron varias clases de roedores convivientes con los monos, encontrando anticuerpos solamente en la rata marrón, lo que dio a postular que sería el transmisor de la infección, aunque no se descartó que haya ocurrido transmisión entre monos. Afortunadamente los cuidadores del lugar no se infectaron. Con este comentario queda explicado el origen de la figura que muestra cómo se puede mover el CPXV entre especies.

Características de la enfermedad en el hombre

La infección del humano con virus cowpox produce lesiones localizadas en la piel en los lugares donde penetró el virus. Las lesiones se parecen a las que origina la vacunación con

vaccinia, aunque la inflamación es mayor (ver fotografía 2). Las pústulas aparecen en las manos y dedos, principalmente los pulgares e índices, pero también en la frente y en los párpados. Rara vez se produce mialgia y fiebre. En las personas inmunocomprometidas se producen lesiones secundarias generalizadas de distinta gravedad. Se han descrito casos severos en pacientes que murieron a causa de la infección. El período de incubación es de nueve a diez días y la evolución de las pústulas es autolimitante. La infección con el virus cowpox en el hombre no es frecuente.



Fotografía 2: lesión producida por el cowpox en la frente de un paciente. Se encuentra en su máximo estadio, con una costra central negra y con márgenes inflamados. Tomado de la referencia 11.

El contagio directo de rata a humano se demuestra por primera vez en el 2002 (11). El caso ocurre en Utrecht, Holanda. Una adolescente de 14 años amante de los animales a tal punto que, recoge a una rata marrón enferma, la cuida hasta que muere y la entierra. La joven, días después, ingresa al hospital de Utrecht con fiebre y lesiones ulcerosas en los labios y pústulas y pequeñas úlceras en los párpados. La evolución de las lesiones hizo pensar en una infección con cowpox de modo que se aísla el virus y se caracteriza genéticamente como tal. Más aún, desentieran a la rata y logran secuenciar el ADN viral resultando ser idéntico al de la joven. De esta forma se demostró inequívocamente que la rata infectada le transmitió el virus por contacto directo.

Vivir con ratas

Probablemente sólo con leer este título muchas personas se estremecerán y en su imaginación aparecerá una casucha de chapas o cartones rodeada de terreno baldío con nenes descalzos jugando entre montones de basura. No es el caso que discutimos aquí. Nos referiremos a niños y adolescentes de países europeos centrales que no son pobres pero eligen vivir y compartir juegos con las ratas de compañía, las que se crían para tal fin y se venden en las veterinarias.

Las ratas mascotas transmisoras de cowpox

En años recientes se registraron varios brotes de cowpox en personas generalmente jóvenes dueñas de ratas de compañía. El patrón de infección descrito es similar. Animales comprados en la misma veterinaria cuyo proveedor casi siempre es el mismo. Las personas reciben arañazos o mordidas de sus ratas que a los pocos días de ser adquiridas muestran síntomas de enfermedad, generalmente, síndromes respiratorios. Las ratas mueren. A los 10 días aproximadamente las personas afectadas aparecen con pústulas localizadas en diferentes partes del cuerpo acompañadas de gran inflamación y a veces, fiebre y malestar generalizado. Por lo regular, las consultas médicas ante esta situación se hacen a un Instituto de Dermatología. Da la impresión de que los médicos no sospechan inicialmente que se trata de un pox virus y prescriben antibióticos. Las lesiones no mejoran ni aún cuando se recurre al cidofovir, antiviral efectivo contra virus Pox *in vitro*. La sensación es que los médicos no encuentran la clave de la enfermedad, hasta la aparición de las típicas pústulas con centro necrótico semejantes a la viruela y a la lesión que deja la vacunación con vaccinia. Luego se produce o el aislamiento del virus o la visualización de las partículas pox de forma característica de ladrillo. Los tratamientos difieren, pero algunos, como ocurrió en el hospital

de Marsella, recurren a la extirpación de la lesión. Brotes de este tipo se han registrado en Holanda, Alemania y Francia respectivamente (12), (13), (14).

En todos los casos se produjo el mismo ciclo, transmisión de la rata mascota a su dueño y a otros habitantes o visitantes de la casa. Se especula que las ratas infectadas provienen de un mismo proveedor cuyo stock de animales se ha contagiado de las ratas comunes noruegas.

Hasta el presente no se ha demostrado que el cow pox adquirido de las ratas mascotas infectadas se transmita entre humanos, sin embargo sabemos que los virus mutan de modo de lograr expandirse a un mayor número de huéspedes. Cabe preguntarse si con el tiempo no se producirán epidemias y si resultaría oportuno volver a vacunar con la vaccinia que se usó hasta 1980. Estamos frente a casos en que gente que vive en buenas condiciones de higiene y bienestar está alterando con sus gustos peculiares el equilibrio ecológico de un virus, que perdura en el medio ambiente rural junto a los roedores. Parece una paradoja, aquí no se trata del hombre que irrumpe en zonas boscosas o rurales y adquiere nuevas infecciones, en este caso el hombre trae las infecciones emergentes a su domicilio.

Y qué pasa con las áreas pobres de Latinoamérica. ¿Se sabe si estos niños sufren infecciones por cowpox? Es poco probable que la presencia de pústulas sea motivo de consulta médica. Hay males mayores que las encubren que todos conocemos.

Quizás este trabajo sirva de advertencia para aquellos lectores que eligen como amigos a las ratas, por más blancas que sean siempre albergan peligros para nuestra salud.

Referencias

1. *Fancy rat- Wikipedia the free encyclopedia. 2009.*
2. *Coto, Celia E. La viruela: peste del pasado, amenaza del presente QuímicaViva Vol. 1, Número 1, diciembre 2002*
3. *Coto Celia E. El camino circular de la vacunación antivariólica Revista QuímicaViva Vol. 2, Número 2, septiembre de 2003.*
4. *Parker S., Nuara A., Buttler RM., Schultz DA. Future Microbiology. 2007, 2:17-34.*
5. *Leite Juliana E. y colaboradores. Passatempo virus a vaccinia virus strain, Brazil. Emerging Infectious Diseases. 2005 11: 1935-38,*
6. *Crouch AC, Baxby D., McCracken CM., Gaskell RM., Bennett M. Serological evidence for the reservoir hosts of cowpox virus in British wildlife. Epidemiol. Infect. 1985 115:185-101.*
7. *Bennett M. y colab. Cow pox in British voles and mice. J.Comp. Pathol. 1997, 116: 35-44.*
8. *Chantrey J y colab. Cowpox: reservoir hosts and geographic range. Epidemiol.Infect.1999. 122:455-60.*
9. *Kurth Andreas y colaboradores. Rat-to-Elephant-to-human transmission of cowpoxvirus. Emerging Infectious Diseases. 2008 14:670-1*
10. *Martina B.EE. y colaboradores Cpwpx virus Transmission to Monkeys, the Netherlands. 2006. 12:1005-7*

11. Wolfs T., Wagensar,JA., Niesters, H., Osterhaus, A:DME: Rat to human
Transmission of Cowpox infection. Emerging Infectious Diseases. 2002. 8:1495-6
12. Christian Becker, Dr. med., Andreas Kurth, Dr. rer. nat., Frank Hessler, Dr. med., Harald Kramp, Dr. med., Michael Gokel, Prof. Dr. med., Rudolf Hoffmann, Dr. med., Annette Kuczka, Dr. med. vet., and Andreas Nitsche, Dr. rer. nat.Cowpox Virus Infection in Pet Rat Owners
2009. Dtsch Arztebl Int. 106: 329–334.
13. Campe Harmus y colaboradores. Cowpox Virus Transmission from Pet Rats to Humans, Germany. *Emerging Infectious Diseases 2008.15:777-80*
14. Ninova L y colaboradores Cow virus Transmission from Pet Rats to Humans, France. *Emerging Infectious Diseases 2009.15: 781-4.*

*** Profesora titular consulta. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UBA,**



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 2, año 8, Agosto de 2009

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar