

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Viruela símica: zoonosis emergente con impacto global

Recibido: 8/7/22 Aceptado: 26/7/22

Cristián Biscayart¹, María Fernanda Ferrer¹, Álvaro Otreras¹, Carlota López¹, Susana Lloveras¹, Eleonora Cunto¹, Milagro Sánchez Cunto¹, Marcia Querci¹, Soledad Firpo¹, Belén Bouzas², Andrés Benchetrit¹, Sofía Echazarreta¹, María Laura Yantorno¹, Virginia Angeletti¹.

RESUMEN

El virus de la viruela símica es un orthopoxvirus de características zoonóticas endémico en las regiones de África Central y África Occidental, donde causa brotes desde 1970. En las últimas décadas se registró un aumento exponencial de casos, probablemente asociado a la disminución en la inmunidad conferida por la vacuna antivariólica, discontinuada luego de la erradicación de la viruela. En los últimos años se registraron casos esporádicos fuera del continente africano, siempre relacionados epidemiológicamente a la permanencia en áreas endémicas o contacto con animales infectados. Desde el 13 de mayo de 2022 se encuentra en curso el mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África, con casos en los cinco continentes. La extensión, el impacto y la duración del brote permanecen aún inciertos.

Palabras clave: viruela símica, poxvirus, *Orthopoxvirus*, infecciones emergentes, zoonosis, viruela, Una salud.

¹ Comisión Enfermedades Endémicas y Emergentes de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Argentina.

² Bioquímica. Certificada en Virología Clínica. Jefa División Análisis Clínicos. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Argentina.

Autora para correspondencia: Virginia Angeletti.
virginiaangeletti@hotmail.com

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

Introducción

El 13 de mayo de 2022 se reportó el primer caso de un brote en curso de viruela símica a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se trata del mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África, comprometiendo a cinco continentes con un número importante de casos. Desde el 13 de mayo al 1 de julio se han confirmado 5323 casos por laboratorio en 52 Estados Miembros de la OMS (1). A la fecha de la presente publicación, la mayoría de los casos se han presentado entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH), aunque no de manera exclusiva; aún se encuentran en curso las investigaciones epidemiológicas (2, 3).

La viruela símica es endémica en países de África Occidental y Central con decenas de casos reportados durante este año en Camerún, Nigeria, República Centroafricana (RCA), Congo y República Democrática del Congo.

Es una enfermedad tropical desatendida, que una vez más demuestra la necesidad de tratar los problemas de salud desde la perspectiva de “Una salud” (“One Health”), abordaje relevante para el control de las zoonosis en el diseño e implementación de programas, políticas, legislación e investigación en el que múltiples sectores se comunican y trabajan juntos para lograr mejores resultados de salud pública, con mayor equidad y solidaridad para sumar esfuerzos que ayuden a los países con menores recursos a abordar estos problemas que afectan a las poblaciones locales y potencialmente a toda la humanidad porque vivimos en un mundo globalizado e interdependiente. La expansión de este orthopoxvirus fuera de su ecosistema original era pasible de suceder, por el aumento de la población susceptible, luego de que la vacuna antivariólica, que también puede otorgar protección contra esta enfermedad, dejó de utilizarse cuando la OMS declaró la erradicación de la viruela en 1980.

El objetivo de la presente revisión es analizar diversos aspectos de las infecciones humanas por poxvirus zoonóticos y alertar sobre un problema de salud animal y humana de consecuencias aún no previsibles por tratarse de infecciones que ni la comunidad general ni el equipo de salud conocen en profundidad (4).

Desarrollo

Poxvirus

Los poxvirus (familia *Poxviridae*) son virus conocidos para el ser humano. Las actividades relacionadas con la agricultura y la ganadería se consideran como factores por los cuales estos virus emergieron como patógenos humanos (5), en especial el virus Variola (VARV), agente etiológico de la viruela, que antes de su erradicación causó la muerte de millones de personas durante el siglo XX (6).

La familia de los poxvirus comprende virus ADN de doble cadena cuya longitud de genoma varía entre 130 a 230 pares de kilobases: dos de ellos son específicos del ser humano: el de la viruela y el que causa molusco contagioso (7).

Estos virus tienen gran importancia para la salud humana y veterinaria, ya que infectan a numerosos animales vertebrados e invertebrados. La familia *Poxviridae* se divide en dos subfamilias: *Chordopoxvirinae*, que infecta a vertebrados, y *Entomopoxvirinae* (A-C), que infecta a invertebrados. La subfamilia *Chordopoxvirinae* se divide además en 18 géneros (8), dentro de los cuales se encuentra el género *Orthopoxvirus*, que es el más importante y mejor caracterizado y que tiene un amplio espectro de huéspedes, tanto humanos como animales domésticos y salvajes.

Las infecciones por *Parapoxvirus*, otro género de la familia *Poxviridae*, también tienen impacto en la salud humana, aunque no se reconocen en su debida magnitud: por ejemplo, el virus ORF es causante del ectima contagioso pustular secundario al contacto directo con ganado ovino y caprino con lesiones activas (9) o con fómites o mucosas contaminados (10).

Orthopoxvirus

El género *Orthopoxvirus* comprende el virus de la viruela (VARV), la viruela símica (MPXV), la viruela bovina (CPXV), el virus vaccinia (VACV), el camelpox (CMLPV), el Akhmeta y otras especies que tienen potencial zoonótico (8).

Las infecciones por poxvirus son comunes en animales de compañía (por ejemplo, las causadas por viruela bovina), y por lo tanto una eventual transmisión al ser humano es factible y puede pasar inadvertida por

su curso habitualmente benigno. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que los orthopoxvirus pueden causar enfermedad sistémica grave en contexto de inmunosupresión (11).

El reservorio de los orthopoxvirus no se ha identificado fehacientemente hasta la actualidad. Se considera que estos virus tienen varios hospederos. El virus de la viruela símica debe su nombre a que se identificó por primera vez en 1958 en una colonia de monos asiáticos en un laboratorio de Copenhague, Dinamarca, aunque estos no son su reservorio, considerándose que sus huéspedes naturales son roedores y otros mamíferos pequeños (5).

Otros orthopoxvirus relevantes para la salud humana

Como se mencionara anteriormente, además de la viruela símica otros orthopoxvirus causan enfermedad al ser humano. Posiblemente, el virus de la vaccinia bovina (VACV) es uno de los de mayor importancia. Se ha descrito y caracterizado activamente en Brasil desde 1999 (12) y en 2014 en Colombia (13) la emergencia de una enfermedad directamente relacionada al VACV, la viruela bovina, que causa enfermedad natural al ganado y es una enfermedad profesional humana. Los individuos en contacto con animales con infección aguda desarrollan por lo general lesiones cutáneas localizadas, pruriginosas en un comienzo, seguido de edema local y lesiones vesiculares. Afectan habitualmente dedos, palmas e incluso antebrazos. Puede, sin embargo, presentarse un cuadro similar al síndrome por poxvirus con síntomas sistémicos como fiebre, cefalea, decaimiento, mialgias y linfadenopatía junto con el desarrollo posterior de lesiones secundarias (14).

Descrito primero en India en 1967, aunque conocido en otros países, se conoce la circulación del virus de la viruela de búfalo (BPXV) entre el ganado de esa especie, con capacidad de causar infección humana similar a la producida por el VACV. De hecho, ambos virus tienen una alta homología genómica. Los datos filogenéticos avalan la hipótesis de que la cepa Lister de VACV y otras cepas relacionadas comparten un ancestro común con el BPXV (15). El cuadro clínico es similar a lo ya descrito, del mismo modo que la enfermedad causada por el CMLPV, endémico en países donde estos rumiantes se crían y que también tiene gran semejanza con el VAPV (16). Por último, entre los orthopoxvirus de importancia para el

ser humano se menciona el de la viruela vacuna (CPXV) presente principalmente en Europa y Asia, donde causa infección en roedores, gatos y seres humanos (8).

Ecología y epidemiología de la viruela símica

Desde la erradicación de la viruela, la viruela símica se ha convertido en la primera causa de brotes por orthopoxvirus en humanos (17). Se presenta principalmente en África Central y Occidental, a menudo cerca de selvas tropicales y áreas boscosas, aunque su presencia está aumentando en las zonas urbanas (18). Existen dos clados del virus: el de África Central (cuenca del Congo) y el de África Occidental. La infección causada por el clado de África Occidental parece causar una enfermedad menos grave, con una tasa de letalidad menor en relación al clado de África Central (3% y 10%, respectivamente). La división geográfica entre los dos clados se ha situado en Camerún, único país donde se han encontrado ambos hasta el presente (17, 18).

Si bien aún no se conocen con exactitud los reservorios, los principales donde ha sido encontrado corresponden a roedores. Son varias las especies de animales que han sido identificadas como susceptibles al virus, incluyendo ardillas, ratas gigantes, lirones, perros de las praderas (*Cynomys ludovicianus*), conejos, hámsteres, marmotas, osos hormigueros, puercoespines, zarigüeyas, erizos y primates no humanos (8), muchos de los cuales entran en contacto con el ser humano al ser cazados para ser utilizados como fuente de alimento. Tampoco se conoce el efecto que puedan tener los factores climáticos y ecológicos en la distribución y mantenimiento del virus en la naturaleza y en la asociación con distintos hospederos (19, 20).

El primer caso humano fue identificado en 1970 en un niño en un pueblo de Zaire (actual RDC) que presentaba lesiones cutáneas vesiculares similares a las de la viruela (19, 21).

Desde su descubrimiento, la enfermedad ha sido endémica en África Central (RDC, Sudán, RCA, Congo, Gabón, Camerún) y África Occidental (Sierra Leona, Liberia, Costa de Marfil, Nigeria) (Figura 1), con el mayor número de casos reportados en RDC y Nigeria (19, 20, 21, 22).

Figura 1. Países que notifican casos de viruela símica en humanos en África, 1971-2019 (19)

La frecuencia y distribución geográfica del virus dentro de África ha aumentado en los últimos años, de manera exponencial, representando una amenaza de salud pública (19, 21). Probablemente este hecho se relacione a una disminución en la inmunidad cruzada conferida por la discontinuación de la vacunación rutinaria contra la viruela (19, 21, 22). Otro factor que podría contribuir al aumento de la incidencia está relacionado con el mayor contacto entre humanos y animales portadores del virus. Por un lado, la incursión del ser humano en áreas selváticas y boscosas donde habitan los reservorios y, por otro, la deforestación, agricultura, movimientos

poblacionales, cambios climáticos y demográficos que producen el desplazamiento y distribución de animales infectados (8, 19, 22).

Fuera de África se han registrado casos relacionados epidemiológicamente con viajes a áreas endémicas o contacto con animales infectados (19). Los primeros fueron reportados en Estados Unidos en 2003. Se notificaron 71 casos –confirmados, probables y sospechosos– y todos presentaban antecedentes de contacto con perros de las praderas (23). Estudios epidemiológicos concluyeron que el virus fue importado

de Ghana con un cargamento de pequeños mamíferos que incluía varias especies de roedores africanos. Muchos de estos roedores fueron alojados junto a los perros de las praderas que fueron vendidos posteriormente como mascotas. Durante este brote no se documentaron casos de transmisión de persona a persona (19, 24, 25, 26). Luego, entre 2018 y 2021 se reportaron casos en el Reino Unido (siete casos: cuatro con antecedente de viaje a Nigeria y tres con transmisión de persona a persona dentro del Reino Unido) (21, 24), Israel (un caso con antecedente de viaje a Nigeria) (27), Singapur (un caso con antecedente de viaje a Nigeria) (28) y Estados Unidos (dos casos con antecedente de viaje a Nigeria) (26).

Desde el 13 de mayo de 2022 se encuentra en curso el mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África. A diferencia de casos esporádicos reportados previamente con antecedente de viaje a países endémicos, en estos casos no se ha identificado fuente de infección (29). La mayoría de los casos corresponden a la región europea. También se han confirmado casos en las regiones de las Américas, África, este del Mediterráneo y Pacífico Occidental. El 99% de los casos han sido reportados en hombres, la mayoría autoidentificados como HSH, de 0-65 años de edad. Hasta el momento, el primer y único fallecido por este brote de viruela símica se ha registrado en Nigeria (30, 31).

En nuestro país, al 1 de julio se confirmaron seis casos (clado África Occidental), cuatro con antecedentes de viaje a España, uno con antecedentes de viaje a México y uno sin antecedente de viaje. A la fecha no se han registrado casos secundarios a partir de los casos confirmados (17, 31).

Transmisión

La transmisión puede ocurrir por contacto directo con fluidos corporales de animales vivos y/o muertos, por mordeduras o arañazos (18). La ingesta de carne mal cocida de un animal infectado también podría constituir una vía de transmisión (32). La vía de exposición, y por consiguiente la magnitud del inóculo, podrían incidir sobre la presentación de la enfermedad, habiéndose evidenciado menor tiempo de incubación y cuadro clínico más pronunciado en aquellas exposiciones consideradas más invasivas (mordeduras, rasguños versus contacto con animales o elementos contaminados) (25).

Este virus tiene habitualmente una baja eficiencia de transmisión interhumana. Para la misma se requiere contacto estrecho y prolongado, se produce a través de secreciones respiratorias (transmisión por gotas), por contacto con lesiones cutáneas activas y a través de fómites, como ropa de cama o de vestir. Podría existir transmisión por vía aérea, por lo que se sugiere especial cuidado cuando se realizan procedimientos que puedan generar aerosolización (33). La transmisión hospitalaria también ha sido documentada (34). Podría ocurrir transmisión congénita o durante el contacto cercano durante y después del nacimiento (35). Si bien el contacto físico cercano es un factor de riesgo conocido para la transmisión, aún no puede definirse si se puede propagar a través del semen o de fluidos vaginales (36). Las personas infectadas pueden transmitir el virus desde el inicio de la fase prodrómica hasta la cicatrización de las lesiones cutáneas (36).

El Reino Unido comunicó, al 16 de mayo de 2022, cuatro casos de viruela del mono en hombres, dos de los cuales eran parejas sexuales, sin antecedentes de viaje ni contacto con dos casos previos notificados. A partir de este evento se detectaron 356 contactos comunitarios, de los cuales 78 eran contactos sexuales, pero solo se pudieron obtener datos personales de los contactos reportados en el 28% (n=22). Varios casos se negaron a compartir los datos personales de sus contactos sexuales o informaron múltiples contactos anónimos, como en cuartos oscuros (*dark rooms*) y zonas de práctica de *cruising* (sexo en espacios públicos) (37). Los casos diagnosticados en el brote en curso se han producido en su mayoría, si bien no exclusivamente, en hombres que refieren tener relaciones sexuales con hombres y que son activos sexualmente, esto podría sugerir que la transmisión está relacionada con el contacto estrecho durante las relaciones sexuales (38).

La tasa de ataque secundaria (TAS) reportada en diversas series oscila entre el 0 y 10%, excepto en un brote en la RDC en 2013 donde la TAS entre convivientes fue del 50% (21, 39). Constituyen grupos de riesgo para adquirirla, por transmisión interhumana, personas sin vacunación previa contra la viruela, personal de salud, convivientes y otros contactos estrechos de casos activos.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad sistémica en general de curso autolimitado y con manifestaciones clínicas similares a la viruela pero con menor morbilidad y letalidad.

El período de incubación habitual es de 6-13 días (rango 5-21 días) y la duración total de las manifestaciones clínicas comprenden dos a cuatro semanas (20). Clínicamente cursa en dos fases, una prodrómica (1 a 3 días) y una exantemática en la que pueden presentarse complicaciones (40).

Luego de la entrada del virus al organismo, este se replica en el sitio de inoculación y alcanza ganglios linfáticos locales generando una primera viremia con diseminación y siembra viral; esto corresponde al período de incubación (41).

La segunda viremia coincide con la fase prodrómica y puede manifestarse con fiebre, cefalea, mialgias, lumbalgia, astenia y linfadenopatías regionales que pueden ser uni o bilaterales y afectan generalmente cadenas cervical, submentoniana, mandibular e inguinal. El compromiso ganglionar suele presentarse hasta en un 90% de los casos y pareciera ser un estigma clínico que lo diferencia de la viruela humana en la cual hay ausencia del mismo. Con menor frecuencia pueden presentarse náuseas y vómitos como expresión de compromiso gastrointestinal, que pueden generar cuadros de deshidratación (20).

Entre el primer y quinto día del comienzo de la fiebre aparecen las lesiones cutáneas que habitualmente siguen trayectoria centrífuga; se inician en rostro y luego en extremidades, pudiendo comprometer palmas y plantas, así como tórax y el resto del cuerpo. Clásicamente cursan solo en uno o dos brotes, lo que explica el monomorfismo lesional local y general, lo opuesto a la varicela. Las lesiones, que pueden variar en tamaño (0,5 a 1 cm) y número, evolucionan desde máculas a pápulas, vesículas (que en ocasiones pueden umbilicarse y volverse confluentes), pústulas y costras en el lapso de entre dos y cuatro semanas. El elemento lesional se encuentra asentado profundamente en la dermis, lo que le da mayor firmeza a la lesión y al caer la costra quedan cicatrices hipopigmentadas, las cuales marcan el fin del período de contagiosidad. El compromiso de las mucosas es frecuente, pudiéndose afectar las faríngea, genital, anal y rectal, como así también las conjuntivas (42).

En el brote en EE. UU. en 2003 se pudo establecer una asociación entre vía de transmisión y cuadro clínico, siendo este más pronunciado y con menor período de incubación en aquellos individuos que sufrieron vías de contagio más invasivas (mordeduras, arañazos) (25).

A diferencia de lo clásicamente descrito, el actual brote, con epicentro en Europa, se caracteriza desde el punto de vista clínico por la aparición de lesiones cutáneas con mayor compromiso de regiones genital y perianal, con la particularidad de ser muy dolorosas, por lo que requieren tratamiento sintomático (esto se diferencia de las formas clásicas descritas anteriormente) (24).

Si bien en general es una enfermedad autolimitada, puede presentar diferentes tipos de complicaciones como encefalitis, mielitis transversa, bronconeumonía, sobreinfecciones bacterianas, afectación de la córnea con pérdida de la visión, vejiga neurogénica y abscesos profundos (19). En un estudio observacional durante la década de los ochenta en la RDC donde se incluyeron 282 pacientes, se observó que el porcentaje de complicaciones fue del 43% en no vacunados en comparación con el 9% con antecedentes de vacunación antivariólica. Las sobreinfecciones bacterianas y la bronconeumonía aparecieron en la última etapa de la enfermedad y estas complicaciones fueron más frecuentes en no vacunados. Del mismo modo ocurrió en relación con aquellas complicaciones vinculadas al sistema nervioso central y ocular, donde se observaron casos de encefalitis, opacidades corneales y ceguera bilateral (43). La cicatrización exagerada y queloide de las lesiones en piel también se considera una complicación de la enfermedad que, en ocasiones, puede causar alopecia y deformaciones faciales, sobre todo en los párpados y la nariz, como así también en el cuello.

En 2003, durante el brote de EE. UU., el 55% fueron mujeres y con una mediana de edad de 28 años. El período de incubación fue de 12 días (rango de 1-31 días). El 26% requirió hospitalización solo para aislamiento. No hubo fallecidos (23). Se evaluaron datos de 34 pacientes afectados, el 15% se definieron como gravemente enfermos. Se registró un caso de encefalitis y uno de absceso retrofaríngeo, ambos en niños y se evidenció que los pacientes pediátricos tenían más probabilidades de ser hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Entre los parámetros de laboratorio alterados se registraron aumento de transaminasas y de urea en 50 y 60% de los pacientes respectivamente, hipoalbuminemia en el 50% y leucocitosis en el 45% así como trombocitopenia en el 35%. Las náuseas y/o vómitos y las úlceras orales se asociaron de forma independiente con una duración de la hospitalización de más de 48 horas y con tener tres pruebas o más de laboratorio con resultados anormales (40).

En el Reino Unido, de 2018 a 2021 se evaluaron siete casos. Las complicaciones observadas fueron alteración del estado anímico, neuritis que requirió opiáceos y conjuntivitis. En uno de los pacientes se observó un absceso profundo de muslo demostrado por ultrasonografía que finalmente fue drenado. Las pruebas moleculares del material obtenido fueron positivas (24).

La letalidad varía de acuerdo a las series entre 1 y 10% y se asocia a las características clínicas del huésped y al linaje o clado. Es mayor en niños y adultos jóvenes, así como en inmunocomprometidos y embarazadas (44).

Se postula que la vacunación frente a la viruela humana confiere cierta protección cruzada frente a la viruela símica, por lo tanto, en los vacunados puede esperarse un cuadro clínico más leve (esto se observó en varios países de África) (45).

Debido a las características clínicas observadas en la viruela símica es mandatorio establecer diagnóstico diferencial con múltiples entidades como: varicela, sarampión, enfermedad por herpes simple, varicela zóster, rickettsiosis, molusco contagioso, sífilis, enfermedad estafilocócica, ántrax, escabiosis y reacciones medicamentosas de la piel entre otras (46).

Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico de laboratorio representa un desafío tanto en países de bajos recursos con circulación viral endémica como en aquellos donde no ha circulado con anterioridad.

Es importante, desde el punto de vista clínico y del diagnóstico, la diferenciación de los dos clados circulantes en las regiones endémicas, el de África Central, prevalente en República de África Central, en RDC y otros países, y el de África Occidental en Nigeria, Costa de Marfil y Sierra Leona. El conocimiento de los mismos ha sido acompañado de características epidemiológicas distintivas. El clado de África Central se asocia a enfermedad más grave y a una mortalidad de hasta el 11%. La carga de enfermedad atribuible al clado de África Occidental es menor (47).

Como ha sido mencionado anteriormente, el periodo de incubación se considera de hasta 21 días, lapso en el cual no se detecta excreción viral. El período de pródromos que sigue, corto y variable y de duración no superior a los

cuatro días, se caracteriza clásicamente por la presencia de fiebre, fatiga, dolor de cabeza y por la presencia de linfadenopatías (47). Es importante destacar que durante este periodo prodrómico, de considerarse en el diagnóstico diferencial la infección por MPXV —probablemente por nexo epidemiológico—, la muestra a recolectar sería la de hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo y su procesamiento posterior también por PCR en tiempo real (24, 42). Debe decirse, sin embargo, que esta muestra clínica no es mayormente empleada al presente.

Al declinar la fiebre y pasar al período de estado, aparece el exantema. Las lesiones progresan todas en la misma etapa, desde máculas, pápulas, vesículas, pústulas y, finalmente, costras que se secan y se caen después de dos a cuatro semanas. A menudo hay enantema en la boca y las lesiones pueden afectar los ojos y/o el área genital. En estos casos, las muestras más empleadas para el diagnóstico son las lesiones, incluyendo el fluido vesicular, el techo vesicular o la costra; y el ensayo en la actualidad más utilizado para el diagnóstico es la detección de ADN viral por PCR en tiempo real. En la Figura 2 se detalla el tipo de muestra a ser tomada según el momento evolutivo de la infección.

Por lo tanto, al presente, el tipo de muestra recomendada para la confirmación de laboratorio de la viruela del mono es el material de la lesión cutánea, que incluye:

- Hisopado de la superficie y/o del exudado de la lesión.
- Bordes superiores de más de una lesión (superficie de las lesiones).
- Costras de lesiones.

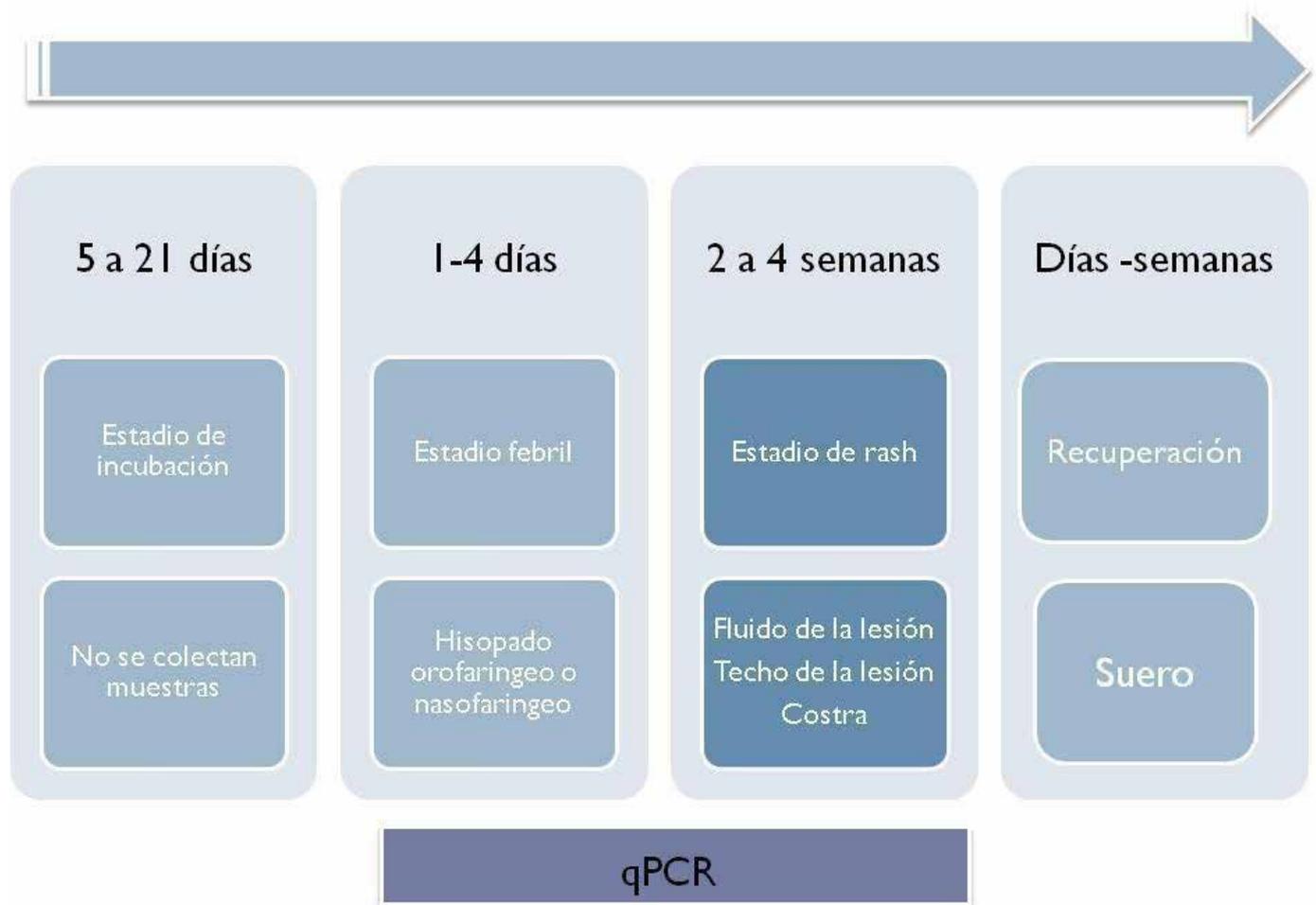
En cuanto a la toma de muestra, es importante recordar que los hisopados se pueden coleccionar en tubos secos o en tubos con medios de transporte viral (VTM), y que no deben mezclarse en un mismo criovial muestras diferentes. Es recomendable la toma de muestra de por lo menos dos lesiones distintas en apariencia y distantes en el cuerpo (47).

En lo que se refiere a la conservación, las muestras deben refrigerarse (2 a 8 °C) o congelarse (-20 °C o menos) durante el lapso de una hora después de la recolección. Si el transporte excede los siete días para que la muestra se analice, debe almacenarse a -20 °C o temperaturas menores si el tiempo de conservación se prolongara (47).

Los ensayos de elección, por su elevada sensibilidad, especificidad y disponibilidad en la actualidad, son aquellos basados en las técnicas de PCR, especialmente la PCR de tiempo real (qPCR) (17, 39, 48). Dentro de sus ventajas se pueden destacar un menor requerimiento de infraestructura; un menor requerimiento de experiencia por parte del recurso humano en relación a otros estudios clásicos como el cultivo celular, la microscopía electrónica

o la inmunohistoquímica; y la posibilidad de aislar ADN viral de múltiples tejidos y su estabilidad, con menor exigencia en relación con la cadena de frío (45). Otra de las ventajas que proporcionan estos métodos es la posibilidad de realizar estudios posteriores y complementarios como la secuenciación, de relevancia para estudios/intervenciones epidemiológicas (41) (Tabla 1).

Figura 2. Tipo de muestras, momento y método diagnóstico de elección para MPXV (24, 42)



qPCR: PCR en tiempo real.

Tabla 1. Pruebas de diagnóstico para la viruela del mono o *orthopoxvirus*. Adaptada de McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(2):260-7.

Método diagnóstico	Ventajas	Desventajas
Cultivo/aislamiento viral: detecta partículas virales que son aisladas y caracterizadas a partir de una muestra de paciente.	Permite la obtención de partículas virales para la clasificación definitiva de la especie. Los <i>orthopoxvirus</i> producen "viruelas" distintivas en las membranas corioalantoideas; también se puede cultivar con otros métodos basados en líneas celulares. Las muestras de pacientes utilizadas son las lesiones.	Requiere de tiempo para su realización y su resultado y no es específico. El ensayo tarda varios días en completarse. La potencial contaminación de las muestras utilizadas dificulta los intentos de cultivo. Requiere de una caracterización adicional para la identificación viral. Requiere de un laboratorio con el equipamiento adecuado y personal entrenado.
Microscopía electrónica: la tinción negativa produce una imagen clara de una partícula en forma de ladrillo, lo que permite la clasificación visual de un <i>poxvirus</i> que no sea <i>Parapoxvirus</i> .	Permite revelar la morfología, puede usarse para identificar partículas virales en una muestra de biopsia, material de costra, líquido vesicular o cultivo viral. Puede diferenciar un <i>orthopoxvirus</i> de <i>Herpesviridae</i> .	Requiere de tiempo para su realización y de un laboratorio con equipamiento que incluya microscopio electrónico además de personal entrenado. No es específico, los <i>orthopoxvirus</i> son morfológicamente indistinguibles entre sí. Debe realizarse en un laboratorio con infraestructura, con técnicos calificados y un microscopio electrónico.
Inmunohistoquímica: es un ensayo para la detección de antígenos específicos de <i>Orthopoxvirus</i> .	Se puede utilizar para identificar antígenos en muestras de biopsia. Esta técnica se puede utilizar para descartar o identificar otros agentes sospechosos.	No es específico para <i>monkeypox virus</i> . Requiere de un laboratorio con equipamiento específico y de personal técnico calificado.
PCR: ensayos para la detección de ADN específico de <i>monkeypox virus</i> . Permite la identificación de clado viral.	Es altamente sensible y específico. El desarrollo de PCR en tiempo real permite un adecuado tiempo de devolución del resultado. Permite el diagnóstico de un caso activo. La muestra más utilizada es material de lesión. Dado que el ensayo detecta ADN, su estabilidad permite mejores condiciones para la conservación de la muestra.	Requiere de laboratorios con equipamiento específico y personal entrenado. La alta sensibilidad de los ensayos requiere del control respecto de la contaminación.
Anti-Orthopoxvirus IgG e IGM: ensayos para la detección de anticuerpos <i>Orthopoxvirus</i> .	Se puede utilizar para evaluar una exposición previa o reciente a un <i>Orthopoxvirus</i> , incluido un patógeno o la vacunación contra la viruela.	Este ensayo no es específico para el virus de la viruela símica. Los resultados se verán afectados por la vacunación previa contra la viruela. La duración de la respuesta es variable. La muestra requerida es de sangre.
Detección de antígenos: ensayos rápidos para la presencia de antígenos de <i>Orthopoxvirus</i> .	Puede diagnosticar rápidamente un caso activo usando material de lesión de un paciente. Son pruebas rápidas en el punto de atención. No requiere de laboratorios con equipamientos específicos.	No son específicos para <i>monkeypox virus</i> . Tienen menor sensibilidad que PCR. Pocas marcas comerciales disponibles.

IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Otros ensayos moleculares basados también en la detección genómica del virus han sido reportados, pero en lugar de utilizar la tecnología de qPCR, emplean la tecnología de LAMP (49). Estos ensayos han demostrado poder detectar y diferenciar por clado con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% en general para los tres tipos de ensayos (49).

Existen protocolos validados para detección genómica de OPXV y más específicamente MPXV, incluso se encuentran comercialmente disponibles en el mercado mundial, algunos de los cuales también incluyen la distinción de los clados virales en circulación. Para ello, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha publicado recientemente dos algoritmos (47): 1) El estudio comienza empleando un protocolo que detecta OPXV y de ser positivo pasará a ser confirmado mediante un ensayo de PCR específico para MPXV o mediante secuenciación; 2) El estudio comienza con una PCR específica para MPXV cuyo resultado, de ser positivo, se combina con una PCR que permite la identificación del clado. En ambos protocolos la presencia de un resultado positivo que confirme la presencia de MPXV conlleva la notificación del caso a las autoridades de salud pública locales y a su vez internacionales (OPS/OMS) según el Reglamento Sanitario Internacional (47).

Técnicas más sencillas y con menor requerimiento edilicio o de equipamiento incluyen el GeneXpert MPX/OPX (NR) (50). La plataforma de GeneXpert tiene consolidado la extracción, la amplificación y la detección y permite el procesamiento individual con muy poca manipulación de las muestras y con un tiempo de devolución del resultado inferior a los 90 minutos. El ensayo multiplex MPXV/OPXV incluye la detección específica de MPXV y la detección genérica de OPXV, sumado a un control interno de amplificación. Li y colaboradores mostraron que el ensayo de GeneXpert MPX/OPX tiene una sensibilidad del 98,8% y una especificidad del 100%; las muestras empleadas en el estudio incluyeron vesículas y costras (50). Esta plataforma que es utilizada ampliamente para otros agentes como *Mycobacterium tuberculosis* y virus del Ébola resulta altamente atractiva no solo por su precisión y sensibilidad sino por la flexibilidad de poder ser implementada en laboratorios y en campo.

Dado que los orthopoxvirus manifiestan reactividad cruzada a nivel serológico, los métodos de detección de antígenos y anticuerpos no proporcionan confirmación específica de la viruela símica (45). En el caso de la

detección de antígenos, se emplean anticuerpos dirigidos contra orthopoxvirus, con lo cual un resultado positivo indica infección presente pero no confirma que sea MPXV. En el caso de anticuerpos, proporcionan información de limitado valor diagnóstico respecto de infección pasada o reciente además de no ser específica. La vacunación reciente o antigua con una vacuna con el virus vaccinia en cualquier persona vacunada antes de la erradicación de la viruela, o recientemente vacunada debido a un mayor riesgo de exposición, como el personal de laboratorio que trabaja con orthopoxvirus, podría dar lugar a resultados positivos falsos (45). Por lo tanto, no se recomienda el uso de métodos serológicos ni de detección de antígenos para el diagnóstico (Tabla 1).

La manipulación de muestras dentro del laboratorio debe realizarse cumpliendo con los requisitos básicos de un laboratorio de bioseguridad nivel 2, aplicando medidas de control de acuerdo a la evaluación local del riesgo (OMS, Manual de bioseguridad). El personal del laboratorio deberá utilizar el equipo de protección personal (EPP) respectivo, que previo a la inactivación de la muestra deberá contar con: cofia, barbijo, guantes, antiparras, camisolín y cubrecalzado. Dicho EPP es el mismo que será requerido para la toma de muestra. Los desinfectantes efectivos incluyen compuestos de amonio cuaternario al 0,5% (o 200 ppm) o desinfectantes a base de cloro (0,5%) (47).

En lo que se refiere al transporte de muestra, se recomienda que el mismo se realice en triple envase, correctamente rotulado y con la documentación pertinente. Para el transporte internacional por vía aérea, las muestras de casos sospechosos probables o confirmados de MPXV deben transportarse como Categoría A, UN2814 "sustancia infecciosa, que afecta a los seres humanos" (51).

Tratamiento

Actualmente hay dos medicamentos antivirales que se pueden usar para las infecciones de viruela símica: tecovirimat y brincidofovir.

Tecovirimat

Es un medicamento antiviral indicado para el tratamiento de la viruela humana en pacientes adultos y pediátricos.

Actúa inhibiendo la VP37, una proteína presente en todos los orthopoxvirus, esto impide la formación y salida de

viriones envueltos, que son esenciales para la virulencia (55, 56). Inhibe a todos los orthopoxvirus probados in vitro, incluido el virus variólico. No tiene actividad contra otros virus (52). Tecovirimat se ha utilizado ocasionalmente para el tratamiento del eczema vaccinatum (53) o la vacunación accidental de un paciente inmunocomprometido (54).

Se administra por vía oral. En un estudio de fase I realizado en adultos de 18 a 79 años, permitió validar un régimen de dosis de 600 mg dos veces al día con un buen perfil de seguridad (57).

Fue evaluado en 359 adultos sanos en un ensayo clínico fase 3, donde al menos el 2% de los sujetos presentó reacciones adversas. Las más frecuentes notificadas fueron cefalea y náuseas. No es necesario alterar la dosis en los pacientes ≥ 65 años de edad (58).

En estudios de reproducción animal no se observó toxicidad en el desarrollo embrionario en ratones a exposiciones de tecovirimat (59). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática (60). En 2018, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) aprobó tecovirimat para el tratamiento de la enfermedad de la viruela en pacientes adultos y pediátricos que pesan ≥ 13 kg (61).

Brincidofovir

Es una prodroga que se convierte en el medio intracelular en cidofovir, también inhibe la ADN polimerasa. Aprobado por la FDA en 2021 para el tratamiento de viruela en humanos.

Durante las primeras dos semanas de terapia con brincidofovir en 392 sujetos se observó un 40% de episodios de diarrea, comparado con el 25% de sujetos en el grupo control placebo. El tratamiento fue discontinuado en 5% de los sujetos por diarrea, comparado con 1% en el grupo control con placebo. Otros efectos adversos incluyen: náuseas, vómitos, dolor abdominal; algunos requieren la discontinuación del fármaco (62).

Los estudios de fase II y III realizados en adultos inmunocomprometidos y niños con o en riesgo de infección por citomegalovirus o adenovirus mostraron los mismos eventos adversos. Estos resultados están a favor de su uso a 200 mg/semana durante tres semanas en adultos para el tratamiento de la viruela. Además, los perfiles de seguridad y tolerabilidad permiten su uso en inmunocomprometidos y niños (62).

Inmunoglobulina vaccinia

Vaccinia Immune Globulin Intravenous Human está indicada para el tratamiento de las siguientes afecciones relacionadas a la vacunación de viruela: eczema vaccinatum, vaccinia progresiva, vaccinia generalizada grave, infecciones por vaccinia en individuos que tienen afecciones cutáneas e infecciones atípicas por implante accidental (63).

Un único estudio en conejos ha demostrado un aumento de la cicatrización corneal tras la administración de CNJ-016 intramuscular en queratitis vaccinia (64). No se considera eficaz en el tratamiento de la encefalitis postvacunal. Debe administrarse 6000 U/kg tan pronto como aparezcan los síntomas graves por vaccinia. En los ensayos clínicos no se observaron reacciones alérgicas sistémicas agudas. El fármaco se ha evaluado principalmente en voluntarios sanos. Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento ($> 10\%$) incluyen cefalea, náuseas y mareos en los ensayos clínicos con inmunoglobulina.

Se desconoce actualmente si los pacientes con infección por viruela símica se beneficiarán del tratamiento con agentes antivirales o inmunoglobulina vaccinia (65).

Prevención

Las vacunas, junto al diagnóstico precoz, el aislamiento oportuno y el control de los contactos son medidas importantes para el control del brote de viruela que acontece (66).

Los datos previos de África sugieren que las antiguas vacunas contra la viruela tienen una efectividad mayor del 85% frente a la viruela símica. Con posterioridad a la erradicación de la viruela, la vacunación antivariólica se reservó para indicaciones especiales donde el riesgo de infección por otros orthopoxvirus existe, debido a la inmunidad cruzada descrita entre los virus del género, conferida por la infección natural o por la vacunación (67).

Vacunas

Las vacunas antivariólicas se basan en formulaciones que contienen virus vaccinia y se clasifican según el orden de desarrollo en generaciones. Actualmente se dispone de vacunas de segunda y tercera generación en algunos países (45).

ACAM2000 (Sanofi Pasteur):

Es una vacuna antivariólica de “segunda generación” que contiene el virus vivo *Vaccinia* con capacidad replicativa derivado de un clon purificado de la cepa usada en la vacuna Dryvax (Whyeth). Fue aprobada por la FDA de EE. UU. en 2015 para utilizarse en personas con riesgo de infección por viruela, como el personal militar. Se inocula por vía percutánea a través de la técnica de “escarificación”. En el sitio de inoculación se produce una lesión eritematosa, que evoluciona a una vesícula y luego a una costra dejando una escara como cicatriz. Esta lesión se presenta como signo de respuesta a la vacuna. La dosis es única y la protección se alcanza a los 28 días. Se requiere una dosis de refuerzo cada tres años para personas que trabajan con orthopoxvirus más virulentos. Presenta efectos adversos como infección por *Vaccinia* y eczema *vaccinatum*. El riesgo de miopericarditis es 5,7 cada 1000 vacunados. Está contraindicada en casos de inmunocompromiso, mujeres embarazadas y durante la lactancia, enfermedades exfoliativas de piel, enfermedades cardiovasculares y en menores de 1 año. La administración en menores de 18 años debería ser una precaución. Su uso está limitado actualmente por sus efectos adversos (68).

Vacuna MVA BN (Jynneos (R) en EE. UU.; IMVANEX (R) en Europa; INVAMUNE (R) en Canadá):

Es una vacuna de “tercera generación” a base de virus *Vaccinia* cepa Ankara modificada Bavarian Nordic, aprobada por la EMEA en 2013 para prevenir la viruela, y por la FDA en 2019 para prevenir la viruela y la viruela símica, en mayores de 18 años, en casos de riesgo de infección, en como personal militar y de salud.

Se administra por vía subcutánea, en dos dosis separadas por 28 días. La protección se alcanza a las dos semanas de la colocación, con la presencia de anticuerpos según estudios clínicos, aunque el nivel de anticuerpos neutralizantes no se ha establecido. Está contraindicada en personas con alergia grave a los componentes de la vacuna. No hay suficientes estudios en el embarazo y lactancia; sin embargo, no hubo daños reportados en estudios de animales. Se debe evaluar el balance entre riesgo-beneficio, ya que la viruela símica puede producir enfermedad grave en el tercer trimestre y se deben considerar los daños fetales en el primer trimestre. Se puede utilizar esta vacuna en pacientes inmunocomprometidos, aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor e infectados con VIH con bajo recuento de CD4. La dosis de refuerzo se deberá colocar cada dos años si la persona se expone a orthopoxvirus de alta

replicación y cada 10 años si se expone a aquellos de baja virulencia. En 2021, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) votó a favor de esta vacuna en reemplazo de ACAM2000 para primovacuna o dosis de refuerzo luego de dos dosis de la primera, por presentar menos efectos adversos. Esta vacuna está aprobada en Canadá, la Unión Europea y Estados Unidos (68).

Profilaxis posexposición:

Hay limitada evidencia que confirma si la vacunación puede modificar la enfermedad posexposición. La vacunación inmediata podría disminuir la severidad de los casos con incubación más larga. La ACIP de EE. UU. recomienda que se puede usar la vacuna MVA-BN posexposición en casos seleccionados, evaluados con autoridades del ministerio de salud (69).

Si se administra dentro de los cuatro días de exposición se podrá evitar la infección; si se administra dentro de los 14 días, se podrán atenuar las manifestaciones clínicas. Estas consideraciones son en base a la experiencia con ACAM2000.

Recomendaciones según el Comité de Inmunizaciones (ACIP) de Estados Unidos: JYNNEOS y ACAM2000 (al 2 junio de 2022)

Profilaxis preexposición:

1. Personal de laboratorio clínico y de investigación que trabaja con cultivos celulares, técnicas de biología molecular, animales potencialmente infectados con orthopoxvirus (incluye virus *vaccinia*, virus viruela simiana).
2. Personal de salud con riesgo ocupacional que determinen las autoridades de salud.
3. Personal de salud que administra vacuna ACAM2000 por el riesgo de autoinoculación o diseminación por contacto.

Profilaxis posexposición: se recomienda utilizar la vacuna dentro de los cuatro días de la exposición para evitar la infección y entre los días cuatro a 14 para reducir los síntomas pero no evita la infección.

Recomendaciones según la OMS:

Se plantea individualizar el uso de las vacunas disponibles (ACAM 2000, MVA BN y LC16 (en Japón) en base a la

evolución del brote como profilaxis preexposición en concordancia con el CDC y el uso de las mismas como profilaxis posexposición para aquellos con alto y mediano riesgo (70).

En Europa existen recomendaciones a favor de la profilaxis posexposición en caso de contactos estrechos confirmados y contactos con riesgo de complicaciones (España). La Comisión Permanente de Vacunación de Alemania (STIKO) recomienda la utilización de IMVANEX posexposición en el contexto de brote a los expuestos y en aquellos con riesgo de evolucionar a formas graves (personas con inmunodeficiencias, por ej.) (71, 72).

El Ministerio de Salud del Reino Unido recomendó para el brote que acontece en 2022 en Europa, la utilización de vacuna MVA BN preexposición en el personal de laboratorio que manipula el virus y personal de salud que atiende en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, dado que la mayor población afectada fueron HSH y del colectivo LGTBI+. Aquellos que recibieron ya una dosis de vacuna antivariólica deben completar el esquema con una sola dosis (no reiniciar esquema). La Comisión de Inmunizaciones JCVI propone ofrecer MVA BN tan pronto sea posible en población de alto riesgo de exposición a viruela símica en Gran Bretaña que pertenece al colectivo LGTBI+ y refiere conductas de riesgo (sexo con múltiples parejas, concurrencias a fiestas con actividad sexual, saunas, etc.) y al contacto ocupacional. Ante la situación de brote, la vacunación posexposición es ideal dentro de los cuatro días de la última exposición, pero puede extenderse hasta los 14 días posexposición en personas con alto riesgo de infección (73).

En la Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación no recomienda la vacunación de manera universal. La utilización está siendo evaluada en el contexto actual (17).

Conclusiones

Varios aspectos emergen en relación con el presente brote global de viruela símica.

En primer lugar, se trata del virus que mayor repercusión ha tenido, por el número de casos y por su rápida expansión, fuera de las áreas históricas de transmisión (30). Pone en evidencia una vez más la extraordinaria capacidad de los virus zoonóticos para causar infección en el ser humano

(8) y, en el caso de los orthopoxvirus, la transmisión interhumana.

Un segundo aspecto importante de esta situación emergente es que la transmisión viral parece haberse visto favorecida por dos situaciones: los viajes y las conductas humanas —hasta el momento de la publicación de esta revisión, las relaciones sexuales—. Un estudio reciente documentó, por una parte, que los viajes tienen también en muchas ocasiones el propósito explícito o velado de mantener encuentros sexuales con poca o sin ninguna protección y, por otra, que en los centros de asesoramiento a viajeros se abordan poco estos aspectos que también derivan en la adquisición de enfermedades relacionadas con los viajes (74).

En otro sentido, se ha enfatizado que no debe estigmatizarse a la hora del abordaje de una infección emergente desde la perspectiva de salud pública. Aún así, no puede soslayarse que la mayoría de los casos registrados se han presentado entre hombres que tienen sexo con hombres. Nos enfrentamos a una epidemia mundial de infecciones por este orthopoxvirus adquirida principalmente por el contacto entre hombres que tienen sexo con otros hombres que, si no se controla, amenaza con expandirse a otros segmentos de la población (75).

En relación con la transmisión humana, queda por aclararse cuál es el peso específico de cada posible vía de transmisión, es decir, el contacto estrecho, sea este a través de gotas de saliva; por contacto con mucosas o fluidos corporales en las que el virus está presente; con lesiones activas o con fómites u objetos que pudieran tener partículas conteniendo el virus. Cabe recordar que se ha sospechado la transmisión sexual de vacuna antivariólica de personas vacunadas a parejas sexuales (76). Al igual que lo que ha sucedido recientemente con los sarbecovirus —en tanto también se trata de virus zoonóticos emergentes con repercusión sobre la salud humana—, no debe descartarse la aerosolización de partículas en ciertos ambientes y bajo ciertas condiciones (por ejemplo, encierro), ya que se ha demostrado esta posibilidad en condiciones de experimentación (77).

Desde el punto de vista de la morbimortalidad del presente brote humano de viruela símica, llama la atención lo atípico de la presentación clínica, en cuanto a localización de lesiones, cantidad y la ausencia de pródromos (78). En este sentido, es necesario investigar la posibilidad de protección otorgada por los antirretrovirales

(especialmente los fosfonatos de nucleósidos acíclicos, como el tenofovir alafenamida) utilizados como profilaxis preexposición y como tratamiento antirretroviral, puesto que tales drogas podrían ser utilizadas como profilaxis posexposición o como tratamiento frente a formas moderadas o graves de la enfermedad.

Desde el punto de vista de la salud pública, la complejidad de los ciclos de transmisión zoonótica de las infecciones por orthopoxvirus (5) representa un gran desafío para el control de la infección humana causada por este género

de virus. En particular, la viruela símica tiene una historia fragmentaria en cuanto a la enfermedad humana, en parte por las dificultades que se ha tenido para su estudio en contextos de recursos limitados (79). Asimismo, resta por saber en qué contextos puede ser necesario adoptar estrategias de prevención específicas para detener o controlar la transmisión humana (hasta el presente parece poco probable la interrupción de la transmisión, si se tiene en cuenta la dinámica demostrada), esto es, mediante el uso de vacunas. En este caso, será necesario definir precisamente la población objetivo de tal intervención.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON392>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on monkeypox. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385#:~:text=Outbreak%20at%20glance,travel%20links%20to%20endemic%20areas>
- Reynolds MG, Guagliardo SAJ, Nakazawa YJ, Dotyeffrey JB, Mauldin MR. Understanding orthopoxvirus host range and evolution: from the enigmatic to the usual suspects. *Curr Opin Virol*. 2018 Feb;28: 108-115. doi: 10.1016/j.coviro.2017.11.012
- Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar; 20(3): 210-8. doi: 10.1111/1469-0691.12536. PMID: 24438205.
- Moss B. Poxvirus DNA Replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013 Sep; 5(9): a010199 doi: 10.1101/cshperspect.a010199
- Silva NIO, de Oliveira JS, Kroon EG, Trindade GS, Drumond BP. Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses. *Viruses* 2020 Dec 30;13(1): 43. doi: 10.3390/v13010043
- Kassa T.A Review on Human Orf: A Neglected Viral Zoonosis. *Res Rep Trop Med*. 2021; 12: 153–172. Published online 2021 Jul 8. doi: 10.2147/RRTM.S306446
- Tack DM, Reynolds MG. Zoonotic Poxviruses Associated with Companion Animals. *Animals (Basel)*. 2011 Nov 17;1(4):377-95. doi: 10.3390/ani1040377
- Katherine Laiton-Donato K, Ávila-Robayo P, Páez-Martínez A, Benjumea-Nieto P, Usme-Ciro JA, Pinzón-Nariño N, et al. Progressive Vaccinia Acquired through Zoonotic Transmission in a Patient with HIV/AIDS, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2020 Mar; 26(3): 601–605. doi: 10.3201/eid2603.191365
- da Silva Domingos IJ, Silva de Oliveira J, Soares Rocha KL, Bretas de Oliveira D, Geessien Kroon E, Barbosa Costa G, et al. Twenty Years after Bovine Vaccinia in Brazil: Where We Are and Where Are We Going? *Pathogens* 2021 Mar 31;10(4): 406. doi: 10.3390/pathogens10040406
- Styczynski A, Burgado J, Walteros D, Usme-Ciro J, Laiton K, Farias AP, et al. Seroprevalence and Risk Factors Possibly Associated with Emerging Zoonotic Vaccinia Virus in a Farming Community, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2019 Dec;25(12): 2169-76. doi: 10.3201/eid2512.181114
- Jaqueline Silva de Oliveira J, de Oliveira Figueiredo P, Barbosa Costa G, Lopes de Assis F, Paiva Drumond B, Guimarães da Fonseca F. Vaccinia Virus Natural Infections in Brazil: The Good, the Bad, and the Ugly. *Viruses* 2017 Nov 15;9(11):340. doi: 10.3390/v9110340
- Kamal H Eltom KH, Samy AM, El Wahed AA, Claus-Peter Czerny CP. Buffalopox Virus: An Emerging Virus in Livestock and Humans. *Pathogens* 2020 Aug 20;9(9): 676. doi: 10.3390/pathogens9090676
- Duraffour S, Meyer H, Andrei G, Snoeck R. Camelpox virus. *Antiviral Res* 2011 Nov;92(2):167-86. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.09.003
- Ministerio de Salud Argentina. Guía para el estudio y vigilancia epidemiológica de viruela símica en Argentina. Junio 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-el-estudio-y-vigilancia-epidemiologica-de-viruela-simica-en-argentina>
- World Health Organization. Monkeypox fact sheet. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/monkeypox>
- Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec; 33(4):1027-1043
- Diaz JH. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, Management, Prevention, and Control of Increasing Human Infections with Animal Orthopoxviruses. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2021; 32(4): 528-36.
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox – A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 16(2): e0010141
- Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front. Public Health*. 2018, 6:241.

23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Jul 11;52(27):642-6. PMID: 12855947.
24. Adler H, Gould S, Hine P, Snell L, Wong W, Houlihan C, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022. Published online May 24, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
25. Reynolds M, Yorita K, Kuehnert M, Davidson W, Huhn G, Holman R, et al. Clinical Manifestations of Human Monkeypox Influenced by Route of Infection. *JID* 2006; 194: 773-80.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox. Past U.S. Cases and Outbreaks. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fpoxvirus%2Fmonkeypox%2Foutbreak.html
27. Erez N, Achdout H, Milrot E, Schwartz Y, Wiener-Well Y, Paran N, et al. Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019; Vol 25, N°5: 980-83.
28. Oon Tek Ng, Vernon Lee, Kalisvar Marimuthu, Shawn Vasoo, Guan hao Chan, Raymond Tzer Pin Lin. A case of imported Monkeypox in Singapore. *Lancet Infect Dis.* 2019. Vol 19.
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Monkeypox outbreak. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/monkeypox-outbreak>
30. World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>
31. Ministerio de Salud Argentina. Salud confirma el sexto caso de viruela símica en Argentina. Comunicado de prensa. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/se-confirma-el-sexto-caso-de-viruela-simica-en-argentina>
32. Meyer H, Perrichot M, Stemmler M et al. Outbreaks of disease suspected of being due to human monkeypox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. *J Clin Microbiol.* 2002 Aug;40(8):2919-21. doi: 10.1128/JCM.40.8.2919-2921.2002. PMID: 12149352; PMCID: PMC120683
33. Doty JB, Malekani JM, Kalemba LSN, et al. Evaluación de la prevalencia del virus de la viruela del simio en pequeños mamíferos en la interfaz humano-animal en la República Democrática del Congo. *Virus.* 2017; 9 (10), 283
34. Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, et al. A Nosocomial Outbreak of Human Monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4): ofx168. Published 2017 Nov 3. doi:10.1093/ofid/ofx168
35. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW, Martin JW, Muyembe JT. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis.* 2017 Oct 17;216(7): 824-828. doi: 10.1093/infdis/jix260. PMID: 29029147
36. World Health Organization (WHO). Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
37. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(22):pii=2200422. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200422>
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox Virus Infection in the United States and Other Non-endemic Countries—2022. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00466.asp>. Published 2022.
39. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jun;22(6):1014-21. doi: 10.3201/eid2206.150579. Erratum in: *Emerg Infect Dis.* 2016 Oct; 22(10): PMID: 27191380; PMCID: PMC4880088
40. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005 Dec 15;41(12):1742-51. doi: 10.1086/498115. Epub 2005 Nov 11. PMID: 16288398
41. Parker S, Nuara A, Buller RML, Shultz DA: Human monkeypox: an emerging disease. *Future microbiol.* (2007) 2 (1), 17-34.
42. Mahendra Pal, Fisseha Mengstie, Venkataramana Kandi. Epidemiology, Diagnosis, and Control of Monkeypox Disease: A comprehensive Review. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology.* Vol. 5, No. 2, 2017, pp 94-99. <http://pubs.sciepub.com/ajidm/5/2/4>
43. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku K, and Mutombo M. Human Monkeypox: Clinical Features of 282 Patients. *J Infect Dis* 1987 Aug;156(2):293-8. doi: 10.1093/infdis/156.2.293.

44. Minhaj F, Ogale Y, Whitehill F, Schultz J, Foote M, Davidson W, et al. Monkeypox Outbreak - Nine States, May 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022. Vol 71.
45. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(2):260-7
46. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan;4(1):15-25. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00856-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2004 Apr;4(4):251. PMID: 14720564
47. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus de la viruela del mono. 23 de mayo de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-por-virus-viruela-mono>
48. Scaramozzino N, Ferrier-Rembert A, Favier AL, Rothlisberger C, Richard S, Crance JM, et al. Real-time PCR to identify variola virus or other human pathogenic orthopoxviruses. *Clin Chem*. 2007 Apr;53 (4):606-13. doi: 10.1373/clinchem.2006.068635. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17332145
49. Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, et al. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *J Med Virol*. 2009 Jun;81(6):1102-8. doi: 10.1002/jmv.21494. PMID: 19382264
50. Li D, Wilkins K, McCollum AM, Osadebe L, Kabamba J, Nguete B, et al. Evaluation of the GeneXpert for Human Monkeypox Diagnosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Feb 8;96(2):405-410
51. Organización Mundial de la Salud. Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2021-2022 [Internet] (en inglés). Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240019720>
52. Yang G, Pevear DC, Davies MH, Collett MS, Bailey T, Rippen S, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus Challenge. *J Virol* 2005;79(20):13139-49. doi: 10.1128/JVI.79.20.13139-13149.2005.
53. Vora S, Damon I, Fulginiti V, Weber SG, Kahana M, Stein SL, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis*, 2008; 46:1555–1561. doi: 10.1086/587668
54. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Progressive vaccinia in a military smallpox vaccinee—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:532–536
55. Gurt I, Abdalrhman I, Katz E. Pathogenicity and immunogenicity in mice of vaccinia viruses mutated in the viral envelope proteins A33R and B5R. *Antiviral Res* 2006;69(3):158-64. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.11.006. Epub 2005 Dec 19
56. Payne LG. Significance of extracellular enveloped virus in the in vitro and in vivo dissemination of vaccinia. *J Gen Virol* 1980;50(1):89-100. doi: 10.1099/0022-1317-50-1-89
57. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. 2018. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*, 2018; 379:44–53. doi: 10.1056/NEJMoa1705688
58. Chinsangaram J, Honeychurch K, Tyavanagimatt S, Leeds J, Bolken T, Jones K, et al. Safety and Pharmacokinetics of the Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246 following a Single Daily Oral Dose for 14 Days in Human Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(9):4900-5. doi: 10.1128/AAC.00904-12. Epub 2012 Jul 9
59. Grosenbach D, Honeychurch K, Rose E, Chinsangaram J, Frimm A, Maitii B, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med* 2018;379(1):44-53. doi: 10.1056/NEJMoa1705688.
60. Jordan R, Chinsangaram J, Bolken T, Tyavanagimatt S, Tien D, Jones K, et al. Safety and pharmacokinetics of the antiorthopoxvirus compound ST-246 following repeat oral dosing in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2560-6. doi: 10.1128/AAC.01689-09. Epub 2010 Apr 12.
61. Hoy SM. Tecovirimat: first global approval. *Drugs*, 2018;78:1377–1382. doi: 10.1007/s40265-018-0967-6
62. Chittick G, Morrison M, Brundage T, Nichols WG. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res* 2017;143:269-277. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.009
63. Feery BJ. Adverse reactions after smallpox vaccination. *Med J* 1977; 2 (6): 180-3. doi: 10.5694/j.1326-5377.1977.tb114544.x.
64. Fulginiti VA, Winograd LA, Jackson M, Ellis P. Therapy of experimental vaccinal keratitis: Effect of idoxuridine and VIG. *Arch Ophthalmol* 1965; 74 (4): 539-44. doi: 10.1001/archophth.1965.00970040541019
65. Guarner J, del Río C, Malani P. Monkeypox in 2022—What Clinicians Need to Know. *JAMA* 2022 Jun 13. doi: 10.1001/jama.2022.10802
66. Considerations for contact tracing during the monkeypox outbreak in Europe, 2022. Technical report. ECDC, 28 junio 2022.

67. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html>
68. Rao A, et al. MMWR, CDC. Vol 71, 27 May, 2022.
69. UK Health Security Agent. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incidence. Updated 6 June 2022 v8.
70. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 14 June 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1>
71. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono. Aprobado por la Comisión de Salud Pública en la reunión mantenida el 9 de junio de 2022, Ministerio de Sanidad, España. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf.
72. Beschluss der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen Affenpocken mit Imvanex (MVA-Impfstoff), Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut, am 21.06.2022 online
73. Guidance: Monkeypox outbreak: vaccination strategy. UK Health Security Agency, Published 21 June 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>
74. Gareau E, Phillips KP. Key informant perspectives on sexual health services for travelling young adults: a qualitative study. BMC Health Serv Res 2022 Feb 4;22(1):145. doi: 10.1186/s12913-022-07542-0
75. Ramchandani MS, Golden MR. Confronting Rising STIs in the Era of PrEP and Treatment as Prevention. Curr HIV/AIDS Rep 2019 Jun;16(3):244-256. doi: 10.1007/s11904-019-00446-5
76. Lane JM, Fulginiti VA. Transmission of vaccinia virus and rationale for measures for prevention. Clin Infect Dis 2003 Jul 15;37(2):281-4. doi: 10.1086/377236
77. Verreault D, Killeen SK, Redmann RK, Roy CJ. Susceptibility of monkeypox virus aerosol suspensions in a rotating chamber. J Virol Methods 2013 Feb;187(2):333-7. doi: 10.1016/j.jviromet.2012.10.009
78. Otu A, Ebenso B, Walley J, Barceló JM, Ochu CL. Global human monkeypox outbreak: atypical presentation demanding urgent public health action. Lancet Microbe. 2022 Jun 7;S2666-5247(22)00153-7. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00153-7
79. Heymann DL, Simpson K. The Evolving Epidemiology of Human Monkeypox: Questions Still to Be Answered. J Infect Dis, 2021 Jun 4;223(11):1839-1841. doi: 10.1093/infdis/jiab135

Monkeypox: emerging zoonosis with unprecedented global impact

Monkeypox virus is an orthopoxvirus with zoonotic characteristics endemic in Central and West Africa regions, where it has caused outbreaks since 1970. An exponential increase in cases has been registered in the last decades, probably associated with a decrease in the immunity conferred by the smallpox vaccine, discontinued after smallpox eradication. In recent years, sporadic cases have been reported outside the African continent, always epidemiologically related to permanence in endemic areas or contact with infected animals. Since May 13, 2022, the largest monkeypox outbreak ever reported outside Africa endemic areas, with cases on the five continents, is unfolding. The extent, impact and duration of this outbreak still remain uncertain..

Keywords: Monkeypox, *Poxvirus*, *Orthopoxvirus*, emerging infectious diseases, zoonosis, Smallpox, One Health



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>