

Viruela del Simio

Monkeypox

Alex O. Franco L.^{1,2,a}, Dayany Moreno Samper^{3,b} y Nataniel Aldo Chaparro Mérida^{4,c}

¹Hospital San Juan De Dios, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

²Universidad Privada Franz Tamayo, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

³Hospital Clínico Quirúrgico Docente «Salvador Allende», Cuba.

⁴PROSALUD, Cochabamba, Bolivia.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

No existió financiamiento para este trabajo.

Recibido: 23 de junio de 2022 (segunda versión el 29 de julio de 2022) / Aceptado: 1 de agosto de 2022

Resumen

La viruela del simio (MPX) es una enfermedad tropical zoonótica, endémica de algunas zonas de África, causada por el virus de la viruela del simio (MPXV); sin embargo, ya no se limita a las regiones endémicas por lo que es un patógeno con alcance global, de importancia para la salud pública. Este virus es miembro del género *Orthopoxvirus* (OPXV) de la familia *Poxviridae*. Se transmite al estar en contacto con una persona o animal infectado o con material contaminado por el virus. El cuadro clínico es semejante a la viruela humana, pero la MPX es menos contagiosa y grave, con una tasa de letalidad inferior y la linfadenopatía es el signo más notable. El diagnóstico es clínico-epidemiológico y se utilizan diversas técnicas de laboratorio para confirmarlo. No existe un tratamiento específico, las medidas de sostén son individuales y dependen de la evolución de la enfermedad, se utilizan los antivirales para el tratamiento de las formas graves. Se demostró que las vacunas estándar contra la viruela inducen una fuerte protección cruzada contra MPXV. Se realiza una revisión bibliográfica actualizada del tema en cuestión.

Palabras clave: viruela símica; epidemiología; vacuna.

Abstract

Monkeypox (MPX) is a zoonotic tropical disease, endemic to some areas of Africa, caused by the monkeypox virus (MPXV), however, it is no longer limited to endemic regions and is therefore a pathogen with global reach, of public health importance. This virus is a member of the *Orthopoxvirus* (OPXV) genus of the *Poxviridae* family. It is transmitted by being in contact with an infected person or animal or with material contaminated by the virus. The clinical picture is similar to smallpox but MPX is less contagious and severe, with a lower case fatality rate, being lymphadenopathy the most prominent sign. The diagnosis is clinical-epidemiological and various laboratory techniques are used to confirm it. There is no specific treatment, support measures are individual and depend on the evolution of the disease, antivirals are used to treat severe forms. Standard smallpox vaccines have been shown to induce strong cross-protection against MPXV. An updated review of the subject in question is carried out.

Keywords: monkeypox; monkeypox virus; epidemiology; vaccine.

Introducción

La viruela del simio o símica (MPX) es una zoonosis causada por el virus de la viruela símica (MPXV) y pariente muy cercano del virus de la viruela. El MPXV se aisló por primera vez en 1958 en monos en el Statens Serum Institut en Copenhague, Dinamarca, de ahí su nombre; sin embargo, el hospedero natural del

MPXV también incluye ardillas de cuerda, ardillas de árbol, ratas gambianas y lirones. Como ocurre con muchas zoonosis, este poxvirus se transmite incidentalmente a los humanos cuando están en contacto con animales infectados¹.

Esta zoonosis generalmente afecta zonas de selva tropical de África central y occidental y, esporádicamente, se exporta a otras regiones. El reciente brote del MPXV se ha expandido a 77 países de varios

Correspondencia a:

Alex O. Franco L.

francosssx@gmail.com

continentes; hasta el 27 de julio de 2022 se han notificado 20.648 casos confirmados por laboratorio^{2,3}.

La mayoría de los casos ocurrió en hombres jóvenes, muchos identificados como hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con lesiones en genitales que sugieren que la transmisión ocurrió a través del contacto físico estrecho³.

En el Reino Unido, la MPXV se clasifica como una enfermedad infecciosa de consecuencias graves³. El Director de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ante esta situación, declaró este brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (PHEIC) y emitió recomendaciones temporales en relación con el brote. Criterios para ser catalogada PHEIC: *un evento extraordinario, que constituye un riesgo para la salud pública entre países a través de la propagación internacional, y que potencialmente requiere una respuesta internacional coordinada*. La OMS recomienda evitar las reuniones de alta concentración de personas, públicas o privadas, ya que representan un entorno propicio para interacciones cercanas, prolongadas y frecuentes entre la gente; en ocasiones entre desconocidos que pueden conducir a la actividad sexual fortuita, que desempeña un papel primordial en la propagación del virus. Los antecedentes y la transmisión de la enfermedad son desconcertantes debido a la frecuencia elevada de la transmisión de persona a persona, observada en este brote⁴.

Características del virus

El MPXV es un poxvirus que pertenece a la familia *Poxviridae*, un grupo de virus de ADN de doble cadena de gran tamaño, que se multiplican en el citoplasma de las células infectadas, y completamente independientes del núcleo de su hospedero^{5,6}.

Según la versión de 2019 del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), la familia *Poxviridae* se subdivide, según sus hospederos animales, en dos subfamilias: *Chordopoxvirinae* que infecta a los vertebrados y se diferencia en 18 géneros, 52 especies y *Entomopoxvirinae* que infecta a los invertebrados y es agrupados en cuatro géneros y 30 especies^{6,7}. De los géneros conocidos, cuatro han demostrado infectar a humanos: *Orthopoxviridae*, *Parapoxviridae*, *Yatapoxviridae* y *Molluscipoxviridae*. Solo dos son patógenos víricos que afectan exclusivamente al humano: el virus de la viruela o variola (VARV) del género *OPXV* y el molusco contagioso (MCV) del género *Molluscipoxvirus*^{8,9}.

MPXV es un virus envuelto, grande, que mide aproximadamente 200-250 nm, presenta una morfología compleja ovoide o forma de ladrillo, rodeado de una membrana externa de lipoproteína¹⁰. El núcleo se encuentra

densamente empaquetado y contiene: enzimas, factores de transcripción y un genoma de ADN lineal de doble cadena. MPXV, como los demás poxvirus, contiene en su genoma los genes que codifican todas las proteínas necesarias para su ciclo replicativo en células infectadas, incluyendo las ARN polimerasas y ADN helicasas; aunque dependen de los ribosomas del hospedero para la traducción del ARNm viral^{6,11,12}. Esto es particularmente relevante, ya que al igual que otros poxvirus, MPXV es capaz de controlar y manipular los ribosomas de su hospedero para la traducción de proteínas virales que permiten la formación de nuevos viriones maduros¹³.

Se han identificado dos clados de MPXV mediante secuenciación genómica: el clado de África occidental (WA) y el clado de África Central o cuenca del Congo (CB) los cuales difieren en virulencia y genéticamente¹⁴. Este último codifica proteínas que le otorgan mayor virulencia, lo que puede conducir a cuadros clínicos más graves comparado con el clado WA. Sin embargo, las diferencias en la gravedad de la enfermedad también dependen de factores como la vía de transmisión, la susceptibilidad del hospedero y la cantidad de virus inoculado¹⁴⁻¹⁶.

Inmunopatogenia

El MPXV está compuesto por un genoma de ADN lineal de doble cadena rodeado por una membrana externa de lipoproteína corrugada geométricamente¹⁷. La transmisión zoonótica del MPXV por contacto directo con sangre, fluidos corporales, y las lesiones mucocutáneas de animales infectados es la ruta más frecuente de transmisión de MPXV¹⁸.

En la actualidad existen dos clados filogenéticamente distintos del MPXV, los que se identificaron en África occidental y África central, teniendo estas últimas mayor virulencia y patogenicidad al inhibir la activación del receptor del linfocito T, suprimen la respuesta antiviral de estas células¹⁴.

Según los modelos animales el MPXV tiene tropismo por diversos tejidos: pulmonar, cardíaco, cerebral, renal, hepático, sebáceo y linfóide, lo cual puede ocurrir por la viremia asociada a células que permite la diseminación de este virus en sus hospederos infectados^{19,20}.

Las partículas virales del MPXV que infectan a las células del hospedero presentan dos formas infecciosas: el virión maduro (MV) de membrana simple y el virión envuelto (EV) de membrana doble, que ingresan a las células por una vía endocítica o por fusión con la membrana plasmática, desprendiendo su membrana externa en la superficie celular^{21,22}.

El genoma de ADN y las proteínas necesarias para su transcripción, replicación y ensamblaje del virión son liberados en el citoplasma de la célula infectada, donde

ocurre todo el ciclo de replicación hasta la liberación por lisis celular del MV o a través de exocitosis de los EV facilitando esta última la propagación a la larga distancia del MPXV dentro el organismo⁶.

La replicación viral y la manipulación de la señalización intracelular por parte de MPXV ocasiona efectos citopáticos directos en las células infectadas produciendo daños tisulares que se agravan con la respuesta inmune del hospedero^{6,23}.

El estudio de Song y cols., evidenció que los MPXV son capaces de estimular una proliferación masiva de todas las subpoblaciones de células *natural killer* en los ganglios linfáticos y sangre, aunque impiden la liberación de mediadores citotóxicos e inhiben la secreción de interferón-gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) en estas células, lo que limita la eliminación viral²⁴.

En otra investigación se identificó que MPXV produce la proteína truncada MPXV3E, la que inhibe la fosforilación de PKR interfiriendo en la respuesta antiviral de los interferones de tipo I²⁵.

Los MPXV identificados en África central contienen genes de varias proteínas que incrementan su virulencia, como la proteína BR-203 que inhibe la apoptosis en los linfocitos infectados, la proteína BR-209 que se une a la interleucina -1 β lo que impide su efecto proinflamatorio y la proteína MOPICE, que actúa como cofactor del factor I, facilitando la escisión de los componentes del complemento C3b y C4b²⁶.

El MPXV utiliza diversos mecanismos para evadir la respuesta inmune innata al inicio de la infección lo que facilita su diseminación en el hospedero infectado. Por otra parte, Hammarlund y cols. reportaron que el MPXV puede inhibir la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ cuando interactúan con los monocitos infectados, impidiendo la producción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ o FNT- α , evadiendo de esta manera la respuesta inmune adaptativa contra el virus²⁷.

Existe escasa información acerca de las alteraciones histopatológicas que produce MPXV, aunque el reporte de Bayer-Garner indica que a nivel cutáneo se observa hiperplasia epidérmica, degeneración globular de los queratinocitos con inclusiones intracitoplasmáticas, y las alteraciones dérmicas incluyen edema con infiltración de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos; además, se identificaron partículas del MPXV dentro de los queratinocitos²⁸.

Epidemiología

El MPXV se descubrió por primera vez durante un brote no fatal en una instalación para animales en Copenhagen, Dinamarca, en 1958. La instalación recibió un suministro continuo de monos asiáticos (principalmente

Macaca fascicularis) y macacos rhesus (*Macaca mulatta*), que se utilizaron para la investigación de las vacunas contra la poliomielitis²⁹. El primer caso humano de MPX, fue un niño de 9 meses, ingresado en el Hospital Basankusu, en una aldea remota en la provincia ecuatorial de la República Democrática del Congo (llamada Zaire en ese momento), según se informó en agosto de 1970 en Bokenda. La muestra fue enviada al Centro de Referencia de Viruela de la OMS (Moscú), el que reveló MPXV por aislamiento del virus³⁰. La familia del paciente comía monos ocasionalmente, no recordaban si comieron monos durante el último mes o si el niño estuvo en contacto reciente con un mono. La investigación demostró que el niño era el único de la familia que no había sido vacunado contra la viruela³¹. Desde entonces, la MPX es endémica en la República Democrática del Congo y se extendió a otros países africanos, principalmente en África central y occidental³⁰.

Durante la década de 1970, se notificaron 48 casos confirmados y probables de MPX en seis países africanos: República Democrática del Congo, Camerún, Costa de Marfil, Liberia, Nigeria y Sierra Leona, y la mayoría de los casos ocurrió en la República Democrática del Congo. En la década de 1980, se observó un aumento de nueve veces de casos confirmados y probables de MPX en la República Democrática del Congo (n = 343)³².

En el año 2003 se produjo un brote de MPX en humanos en Estados Unidos de América (E.U.A.), siendo iniciado por roedores importados de Ghana, África occidental, entre estos: ardillas de cuerda (*Funisciurus* spp.), ardillas de árbol (*Heliosciurus* spp.), ratas gigantes de Gambia (*Cricetomys* spp.), puercoespines de cola de cepillo (*Atherurus* spp.), lirones (*Graphiurus* spp.), y ratones rayados (*Hybomys* spp.), para ser vendidos como mascotas exóticas. Se cree que estos roedores infectaron a “perritos de las praderas” que vivían juntos, también vendidos como mascotas. Se reportaron 87 casos confirmados y sospechosos, pero no ocurrieron defunciones³³.

Posteriormente, se informaron casos importados en el Reino Unido e Israel, de viajeros infectados en Nigeria en 2018. El 8 de mayo de 2019 se confirmó por laboratorio en un hombre de 38 años de Nigeria que había viajado a Singapur³⁴. La prevalencia y la incidencia precisas son difíciles de establecer dadas las deficiencias en la notificación y confirmación de la enfermedad. Sin embargo, ambas métricas han aumentado desde que se suspendió la vacunación antivariólica de rutina³⁵.

El riesgo general se evalúa como alto globalmente, considerando que esta es la primera vez que los casos y grupos se notifican simultáneamente en las seis regiones de la OMS. En el continente europeo se catalogó de riesgo alto, ya que involucra a varios países afectados de esta región y con una presentación clínica atípica de los casos. E.U.A. es otro país que reporta 4.639 casos confirmados

de MPX. A nivel global existe un gran aumento significativo de casos de MPXV; por tal razón, este brote es una emergencia sanitaria internacional. El patrón epidemiológico, el posible riesgo de importación de casos (creciente movilidad internacional) y las capacidades para detectar casos y responder al brote, pueden ser un problema para el descontrol del mismo⁴. Además, el cese de los programas de vacunación contra la viruela y la invasión de humanos en las áreas boscosas, desempeñan un papel importante en la epidemiología del brote MPXV^{2,4}.

El 15 de mayo de 2022, la OMS recibió la notificación de cuatro casos confirmados de MPX en el Reino Unido. Dos días después, otros dos países notificaron casos: Portugal y Suecia. Todos los casos sin el antecedente de viaje a un área endémica y sin vínculo epidemiológico entre los casos reportados en los diferentes países. Hasta el 27 de julio de 2022, han sido reportados 20.638 casos confirmados de MPX en 77 países y se ha identificado cinco muertes en la región africana; el clado que predomina del MPX es CB. Los países como los E.U.A., España, Alemania y Reino Unido, reportaron la mayoría de los casos, predomina el sexo masculino, en hombres jóvenes que se autoidentifican como HSH. Es importante tener en cuenta que el riesgo de la MPX no se limita solo en HSH. Cualquiera que tenga contacto cercano con alguien que esté infectado, está en riesgo^{4,32,36-40}.

Características clínicas

El periodo de incubación de la infección por MPXV oscila entre 5 y 21 días, con una media aproximada de 7 a 14 días. Esta viruela no se considera contagiosa durante su período de incubación, aunque falta mayor investigación para determinar el periodo de contagio. La duración de las manifestaciones clínicas es de dos a cinco semanas³⁹.

La transmisión puede ocurrir a través del contacto cercano con lesiones en la piel de una persona infectada, exposición a gotitas respiratorias grandes durante el contacto estrecho y a través de fómites^{39,40}. Varios estudios realizados en África refieren que la mayoría de las infecciones son leves o asintomáticas, pero con una letalidad 1 a 10%. En individuos sintomáticos, la MPX causa una enfermedad sistémica; la enfermedad clínica también puede diferir según el clado viral, anteriormente mencionada⁴¹.

La infección tiene dos periodos: el período de invasión —dura entre cero y cinco días— es caracterizado por fiebre, cefalea intensa, linfadenopatía, mialgia y astenia intensa. La linfadenopatía (típicamente en las áreas submandibular, cervical, postauricular, axilar o inguinal) es una característica distintiva de la MPX en comparación con otras enfermedades que inicialmente pudieran parecer similares (varicela, viruela, sarampión)⁴².

El segundo periodo son las lesiones dermatológicas

y estas tienen su orden de aparición: exantema que comienza dentro uno a tres días de la aparición de la fiebre; la erupción tiende a concentrarse más en la cara y las extremidades que en el tronco (distribución centrífuga). Afecta la cara (en 95% de los casos), y las palmas de las manos y las plantas de los pies (75%). Continúan el enantema oral (70%), los genitales o región perineal/perianal (30%) y las conjuntivas (20%), así como la córnea^{42,43}.

El exantema evoluciona secuencialmente de máculas a pápulas, vesículas y costras que se secan y se caen, en evolución monofásica (aunque esta secuencia no es regla general, se han observado individuos infectados con lesiones polimórficas). El número de lesiones varía de unas pocas a varios miles. En casos graves, las lesiones pueden ser coalescentes desprendiéndose grandes secciones de piel⁴². Las lesiones dermatológicas tienen su orden de aparición: primero el enantema y luego del exantema (erupción vesículo-pustulosa diseminada). La carga de erupción se determinó utilizando los siguientes parámetros establecidos por la OMS: *benigno*: 5-25 lesiones; *moderado*: 26-100 lesiones; *grave*: 101-250 lesiones; y *más grave*: > 250 lesiones⁴⁴.

La presentación clínica de los casos de MPX asociados con este brote ha sido atípica en comparación con los informes documentados previamente (el cuadro clínico descrito clásicamente para la MPX: fiebre, adenopatías, seguida de erupción centrífuga). Las características atípicas actuales descritas incluyen: presentación de unas pocas o incluso de una sola lesión, ausencia de lesiones cutáneas en algunos casos, dolor y sangrado anal, lesiones en el área genital o perineal/perianal, sin otras lesiones en otras regiones y cuando aparecen tienen presentación en diferentes etapas de desarrollo (multifásicas), la aparición de lesiones antes de la aparición de fiebre, malestar general y otros síntomas constitucionales (ausencia de período prodromico)⁴².

La MPX ocurre principalmente en zonas de alta prevalencia, y existen factores de mal pronóstico como las co-infecciones parasitarias y condiciones que conducen a inmunodepresión (desnutrición, errores innatos de la inmunidad, VIH/SIDA, leucemias, linfomas, receptor de trasplante de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas y terapias inmunosupresoras tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación, inhibidores del FNT y corticosteroides en dosis altas) y que afectan la evolución clínica del paciente con MPX. Los pacientes están sujetos a una variedad de complicaciones que pueden incluir infección secundaria del tegumento, neumonía, sepsis, encefalitis, infección de la córnea con la consiguiente pérdida de visión, trastornos gastrointestinales (diarrea, vómitos que llegan a la deshidratación) y cicatrices profundas^{44,45}. La MPX presenta un cuadro clínico menos aparatoso que la viruela humana y, en este brote, posee una tasa de letalidad muy baja⁴⁶.

Diagnóstico mediante pruebas de laboratorio

Existen varias pruebas de laboratorio para el diagnóstico molecular, inmunoensayo (ELISA, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), citometría de flujo, histología, inmunohistoquímica, microscopía electrónica, y el aislamiento del virus (en cultivos de células de mamíferos solo en laboratorios especializados)⁴².

Ante la sospecha de la MPX, la muestra debe recolectarse, almacenarse, embalsarse y transportar de manera correcta y segura a un laboratorio con la capacidad adecuada (personal entrenado). Por lo tanto, estas condiciones mencionadas con anterioridad deben cumplir con los requisitos nacionales e internacionales, eso es bioseguridad nivel 2. Existen tipos de muestras recomendadas para el diagnóstico de MPX, material a obtener de la lesión cutánea: hisopado de la superficie y/o del exudado de la lesión, bordes superiores de más de una lesión (superficie de las lesiones), o costras de las lesiones; es importante que los hisopados de las lesiones, costras y fluidos no deben mezclarse en el mismo tubo. Las muestras de las lesiones deben almacenarse en un tubo seco y estéril o en tubos con medios de transporte viral y mantenerse en frío^{26,47,48}. Además, de una muestra de lesión, se recomienda la recolección de un hisopado nasofaríngeo; la utilidad de esta muestra es limitada y se debe tener cuidado con la interpretación. También, existe la recolección de otras muestras, pero estas están aún bajo investigación y solo los laboratorios con gran desarrollo pueden incluir orina, semen, hisopado rectal y/o genital⁴⁸.

Actualmente, se pueden utilizar ensayos de reacción de polimerasa en cadena (sigla en inglés, PCR) cuantitativa en tiempo real, dirigidos a dos genes, pruebas que poseen una sensibilidad de 98,8% y una especificidad de 100%, por lo que se consideran estándar de oro para identificar el MPX²⁶. En un ensayo que se dirige al gen de la polimerasa de ADN que es un ortólogo del gen E9L de la cepa del virus vaccinia Copenhagen (COP), se pueden detectar trece OPXV euroasiáticos diferentes. Otro ensayo tiene como objetivo el gen COP-B5R de la proteína ortóloga de la envoltura del virus vaccinia. Este ensayo aprovecha polimorfismos de un solo nucleótido dentro de una pequeña secuencia del gen ortólogo del MPXV para COP-B5R lo que hace que este ensayo sea sensible y específico solo para el MPXV⁴⁷.

Las pruebas serológicas (inmunoensayo) pueden identificar inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) o antígenos del poxivirus; ambos anticuerpos se detectan tras 5 días y más de 8 días, desde el inicio de la erupción, respectivamente⁴⁹. Estas pruebas tienen una desventaja, ya que los anticuerpos presentan respuestas inmunes de reacción cruzada por la vacunación anterior contra la viruela; pueden estar presentes anti IgM e IgG para las vacunas antivariolicas del pasado.

Cuantificación de los linfocitos T específicos para OPXV. Hammarlund y cols., utilizaron el análisis de tinción de citocinas intracelulares (citometría de flujo) para diagnosticar la MPX mediante la cuantificación de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos para OPXV. Estas respuestas basadas en la producción de IFN- γ y FNT- α son capaces de distinguir el 100% de infectados con MPX, pero en individuos no inmunizados por la viruela⁵⁰.

En la histología se observa una degeneración en globo de los queratinocitos basales y espongiosis de una epidermis levemente acantósica, que progresa a una necrosis de espesor completo de una epidermis marcadamente acantósica que contiene pocos queratinocitos viables. Está presente un infiltrado de células inflamatorias mezcladas con liquenoides, que presenta exocitosis progresiva con necrosis de queratinocitos. Además, se aprecia inflamación de los plexos vasculares superficiales y profundos, unidades ecrinas y folículos. El efecto citopático viral se expresa como queratinocitos sincitiales multinucleados²⁸. Uno de los inconvenientes de la histología es su dificultad en diferenciar entre MPX, virus vaccinia, viruela bovina, los *Herpesviridae*, incluidos el virus herpes simplex y virus varicela-zóster. La inmunohistoquímica, detecta el antígeno poxiviral dentro de los queratinocitos de la epidermis lesionada, el epitelio folicular y ecrino y algunas células mononucleares dérmicas^{28,51}.

En la microscopía electrónica se observan viriones en varias etapas de ensamblaje dentro del citoplasma de los queratinocitos. Las secciones transversales de viriones maduros contenían núcleos en forma de mancuerna característicos de los poxvirus. La microscopía electrónica de tinción negativa con ácido fosfotúngstico se realiza en cultivos y revela numerosos viriones en forma de ladrillo con crestas filiformes espaciadas regularmente en las superficies expuestas⁴⁷.

Los países de bajos recursos no cuentan con estos medios de diagnóstico ni el personal capacitado y existe carencia de los equipos, por ejemplo: la citometría de flujo, para contribuir al diagnóstico. Algunos países deben enviar la muestra a otra nación que cuente con los reactivos y equipos necesarios.

Tratamiento

La prevención de la infección por MPX puede ser un desafío para las personas que tienen contacto cercano con un paciente infectado. Evitar el contacto directo con las lesiones de la piel o con los materiales utilizados por los pacientes con MPX (como ropa, ropa de cama y toallas) es esencial para disminuir el riesgo de infección. Los médicos y personal de colaboración médica que atienden a pacientes con lesiones en la piel deben usar equipo de protección personal que incluya bata o delantal desecha-

ble, guantes, protección ocular con antiparras o escudo facial y una máscara N95, KN95 y FFP2 ajustada. Un paciente con sospecha o infección confirmada por MPX debe usar mascarillas de inmediato, cubrir las lesiones con una bata o sábana y ser ingresado en una habitación individual. No requiere un manejo especial del aire, pero si un paciente ingresa en el hospital para recibir atención, debe colocarse en una sala de presión negativa⁵.

La mayoría de los pacientes cursa con una enfermedad leve y se recuperan sin intervención médica. Un porcentaje menor requieren una hospitalización breve para recibir hidratación intravenosa y otras medidas terapéuticas. Para los pacientes graves, es indispensable la atención médica hasta la recuperación de la infección.

La cuarentena de los casos sospechosos/probables se recomienda durante 21 días, mientras se determina la causa de la enfermedad; si se confirma MPX, el aislamiento será hasta resolver completamente las lesiones que presenta el individuo (durante dos a cinco semanas)^{5,52}.

El tratamiento antiviral está indicado en las formas graves de la enfermedad, en pacientes inmunocomprometidos y en aquellos con lesiones en zonas atípicas afectadas (ojos, boca, genitales y otros). Los antivirales pueden ser eficaces para el tratamiento de la MPX. Estos fármacos fueron aprobados para el tratamiento de la viruela en base a modelos animales y estudios de dosis en humanos sanos; entre estos tenemos: tecovirimat, cidofovir y brincidofovir^{53,54}.

En julio de 2018, se aprobó tecovirimat oral (cápsula dura de 200 mg) en E.U.A. Es un fármaco antiviral de molécula pequeña, con actividad contra múltiples especies de OPXV (incluyendo MPX) y está indicado en pacientes adultos y pediátricos que pesan ≥ 13 kg (Tabla 1)⁵⁶. El mecanismo de acción de tecovirimat es inhibir p37, una proteína que está presente y altamente conservada (98% de identidad de aminoácidos) en todos los OPXV; la inhibición de p37 impide la formación y salida al extracelular de viriones envueltos, que son esenciales para la virulencia⁵³.

Cidofovir (Vistide®) es un fármaco aprobado, entre otras indicaciones, para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA y también es eficaz contra los poxvirus. Es un análogo de nucleótido monofosfato, posterior a la fosforilación celular a su forma de difosfato, que inhibe de manera competitiva la

incorporación de trifosfato de desoxicitidina (dCTP) en el ADN viral por parte de la ADN polimerasa viral. La incorporación del fármaco interrumpe la elongación de la cadena⁵⁷. La administración es en dosis única de cidofovir (3 a 5 mg/kg por vía intravenosa [IV]) alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 7,3 a 11,5 mg/L. Más de 80% del fármaco se excreta sin cambios en la orina dentro de las 24 horas, con una vida media de 2,4 a 3,2 horas⁵⁸. No existen datos disponibles sobre la eficacia de cidofovir en el tratamiento de casos humanos de MPX. Sin embargo, ha demostrado ser eficaz contra los OPXV en estudios *in vitro* y en animales.

Brincidofovir es un conjugado de lípidos que se convierte intracelularmente en cidofovir, y que posteriormente se fosforila en un metabolito activo, el difosfato de cidofovir. El difosfato de cidofovir inhibe selectivamente la síntesis de ADN viral mediada por la ADN polimerasa del OPXV. La incorporación de cidofovir en la cadena de ADN viral en crecimiento da como resultado reducciones en la tasa de síntesis de ADN viral. La dosis varía según el peso corporal, de 10 a 48 kg: 4 mg/kg una vez a la semana por dos dosis (días 1 y 8). A partir de 48 kg: 200 mg una vez a la semana en dos dosis (días 1 y 8) por vía oral⁵⁹.

El Instituto de Medicina de E.U.A. ha recomendado la disponibilidad de al menos dos medicamentos antivirales que funcionen mediante diferentes mecanismos moleculares. La investigación continúa sobre compuestos antivirales para evitar la resistencia a los medicamentos ya que se han informado mutaciones que median las resistencias de diferentes OPXV tanto para cidofovir como para tecovirimat⁶⁰.

Vacunas

La viruela es la única enfermedad infecto-contagiosa erradicada. El 9 de diciembre de 1979, una comisión mundial certificó que la viruela había sido erradicada, y dicha certificación fue oficialmente aceptada por la 33ª Asamblea Mundial de la Salud en 1980⁶¹.

Existen vacunas de primera generación (Drivex™, Aventis Pasteur Smallpox Vaccine™ y otras), segunda generación (ACAM2000™, Lister y otras) y tercera generación (JYNNEOS™) para los poxvirus; las vacunas de primera generación se utilizaron para la erradicación de la viruela. Se demostró que las vacunas estándar contra la viruela inducen una fuerte protección cruzada contra otros poxvirus (la vacuna confiere una protección de 85% contra la MPX)⁶².

Los brotes de poxvirus zoonóticos y emergentes representan una amenaza creciente, ya que las poblaciones no poseen inmunidad contra MPXV debido a la interrupción de la vacunación contra la viruela^{62,63}. Una revisión sistemática realizada por Kunasekaran y cols.,

Tabla 1. Dosis de tecovirimat según peso corporal⁵⁶

Peso corporal (kg)	Posología
13 hasta menor de 25	200 mg cada 12 horas, durante 14 días
25 hasta menor de 40	400 mg cada 12 horas, durante 14 días
Igual o mayor a 40	600 mg cada 12 horas, durante 14 días

evidencia la duración de la inmunidad mayor a 20 años⁶⁴, e incluso cuando disminuyen los anticuerpos, estas vacunas estándar contra la viruela dejan una memoria inmunológica durante toda la vida (linfocitos B y T) sin requerir re-exposición antigénica⁶⁵.

Los poxvirus comparten muchas características genéticas y antigénicas, y una infección con un OPXV de cualquier especie puede conferir una protección sustancial contra la infección por otros OPXV. La vacunación con virus vaccinia (VACV) protege contra la enfermedad causada por VARV, MPXV o viruela bovina. Es probable que los mecanismos inmunológicos subyacentes a la protección cruzada mediante la inmunización con VACV sean diversos, pero incluyen anticuerpos neutralizantes⁶⁶.

Las vacunas de *primera generación* (virus vivos con capacidad de replicación) se preparaban inoculando este agente causal en el abdomen y la parrilla costal a terneros u otros animales grandes. A continuación, se raspaban las áreas infectadas para recoger el exudado linfático y se purificaba el virus, se le estabilizó con glicerol y fenol y, en muchos casos, se liofilizó. Actualmente, estas vacunas de primera generación no están disponibles, debido a los eventos adversos que ocasionaron (no cumplen con las normas de seguridad y estándares de fabricación): riesgo de autoinoculación a otras partes del cuerpo, así como la transmisión inadvertida a otras personas, infección diseminada o progresiva grave (mortal en individuos inmunodeprimidos) y ciertas afecciones de la piel como es la dermatitis atópica⁶⁷, encefalitis posvacunal en niños menores de dos años de edad, miopericarditis y vaccinia fetal^{68,69}.

Las vacunas de *segunda generación* se desarrollaron a partir de una sola cepa clonal. Dryvax™ está elaborada con la cepa NYCBH, que contenía una gran cantidad de virus. ACAM2000™ se cultiva en células Vero en lugar de utilizar el método tradicional de propagación por inoculación del abdomen y parrillas costales rasurados de terneros. Se cree que ACAM2000™ posee ventajas de seguridad y producción en comparación con Dryvax™ y fue aprobado por la FDA en 2007. Presenta los mismos eventos adversos que Dryvax™, pero estos se identificaron en menor frecuencia⁶⁹.

Las vacunas de *tercera generación* poseen menor reactogenicidad, que las vacunas de generaciones anteriores. La vacuna vaccinia Ankara-Bavarian Nordic™ modificada (MVA-BN™), o JYNNEOS™ (Imvanex™ e Imvamune™) –en el año 2019 fue autorizado su uso en E.U.A.– es una vacuna viva del virus vaccinia de replicación deficiente. El 3 noviembre de 2021, la ACIP (Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización) recomendó la aplicación previa a la exposición para prevenir la MPX, en adultos de ≥ 18 años, específicamente en individuos que presentan un alto riesgo de infección con estos virus. JYNNEOS™ se administra mediante inyección subcutánea como una serie de dos dosis espaciadas por 28 días, como una alternativa a ACAM2000™⁷⁰. Existen recomendaciones del ACIP y el Comité Asesor Nacional de Inmunización de los E.U.A. acerca de ACAM200™ y JYNNEOS™, ambos recomiendan su administración en dos contextos: profilaxis previa a la exposición (PrEP) y posterior a la profilaxis de exposición (PEP)⁷¹ (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones para las vacunas ACAM200™ y JYNNEOS™ para personas en riesgo de exposición ocupacional a OPXV: ACIP, E.U.A., 2022⁷¹

Recomendaciones	Producto de vacuna	
	ACAM2000™	JYNNEOS™
¿Quién debe recibir la vacuna?	Personas en riesgo de exposición ocupacional a OPXV*	
Vía de administración	Aguja bifurcada (método de multipunción)	Aguja y jeringa (administración subcutánea)
¿A quién se le debe ofrecer la vacuna?	Personas que administran ACAM2000™ o atienden a pacientes con infección por virus con capacidad de replicación	
Poblaciones para las que se recomienda la vacunación de refuerzo a intervalos específicos	Personas que están en riesgo continuo [†] de exposición ocupacional a OPXV	
Frecuencia de refuerzo [‡]		
Personas que trabajan con OPXV más virulentos (p. ej., virus variola o virus de la viruela del mono)	Cada 3 años	Cada 2 años
Personas que trabajan con OPXV menos virulentos (p. ej., virus vaccinia o virus cowpox)	Al menos cada 10 años	

*Personal de laboratorio de investigación, personal de laboratorio clínico que realiza pruebas de diagnóstico para OPXV, miembros designados del equipo de respuesta y personal de atención médica que administra ACAM2000™ (vacuna viva contra la viruela [Vaccinia]) o atiende a pacientes infectados con OPXV. [†]Riesgo continuo debido al trabajo ocupacional realizado; el personal de respuesta no se considera en "riesgo sostenido" de infecciones por OPXV. [‡]Las dosis de refuerzo se recomiendan para el personal de respuesta sólo una vez que se identifica un evento.

Existe, además, otra vacuna de *tercera generación*, de procedencia japonesa: LC16. Esta es la única vacuna contra la viruela autorizada actualmente tanto para poblaciones pediátricas como adultas⁷²; aún no está licenciada en otros países, aunque la OMS considera tener en cuenta esta vacuna ante cualquier descontrol del brote actual.

Otras recomendaciones sobre la profilaxis posterior a la exposición son: si se administra dentro de los cuatro días posteriores a la exposición, la vacuna puede prevenir la enfermedad, pero si se administra entre los días 5 y 14 después de la fecha de exposición, puede reducir los síntomas, pero no previene la enfermedad⁷³.

Hasta el momento no existe un correlato de protección (marcadores inmunológicos que se asocian a protección) establecido para la infección por OPXV. La detección de anticuerpos neutralizantes después de la aplicación de JYNNEOS™ es una medida indirecta de protección (inmunogenicidad). La inmunogenicidad que alcanza su punto máximo dos semanas después de la segunda dosis (es decir, 6 semanas después de la primera dosis), es denominada inmunogenicidad primaria^{71,74}.

La vacunación de refuerzo está recomendada para individuos con riesgo continuo de exposición ocupacional a infecciones por OPXV; si recibieron una vacunación primaria con ACAM2000™ deben tener la opción de recibir una dosis de refuerzo de JYNNEOS™ como alternativa a una dosis de refuerzo de ACAM2000™^{63,71}.

Las vacunas contra la MPX necesitan mayor investigación sobre el correlato de protección, la duración de la protección después de la vacunación primaria y las recomendaciones sobre la frecuencia de las dosis de refuerzo se podrán modificar según se vayan obteniendo información.

Comentario final

La MPX se ha considerado una enfermedad esporádica, con una capacidad limitada para propagarse entre humanos. No obstante, es una enfermedad potencialmente mortal en la República Democrática del Congo y otros países de África occidental y central. Los brotes fuera de los territorios endémicos han aumentado en las últimas dos décadas y de forma exponencial en la actualidad, relacionado fundamentalmente con diversos factores ambientales que favorecen la exposición más frecuente a reservorios de animales, el cese de la vacunación contra la viruela desde hace más de cuatro décadas, el aumento de la tasa de transmisión de persona a persona, así como el avance de la capacidad diagnóstica y educación para la salud.

La MPX suele ser una enfermedad autolimitada y con una evolución favorable, pero su gravedad varía entre los dos clados del virus (CB mayor virulencia). Además, existen grupos de la población con mayor riesgo, los niños son el grupo etario más susceptible a infectarse por carecer de vacunación antivariólica en el pasado, los individuos inmunodeficientes son vulnerables a evolucionar a formas más graves y mayor mortalidad; también lo son los individuos con enfermedades crónicas y mujeres durante una gestación. La amenaza aumentaría si hubiera un aumento de la virulencia de MPXV. Así, la prevención, los programas de vigilancia y detección son herramientas esenciales para comprender la epidemiología y biología del MPX, ya que se encuentra en continuo cambio como enfermedad reemergente. En este momento, la MPX se considera una emergencia de salud internacional. No se recomienda la vacunación contra el MPXV para la población general en la actualidad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Velavan T P, Meyer C G. Monkeypox 2022 outbreak: An update. *Trop Med Int Health*. 2022 May 28. <https://doi.org/10.1111/tmi.13785>.
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox Outbreak Global Map. 2022 (consultado el 28 Jul 2022). Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
- 3.- Adler H, Gould S, Hine P, Snell L B, Wong W, Houlihan C F, et al. NHS England High Consequence Infectious Diseases (Airborne) Network. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022; 24: S1473-3099(22)00228-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6).
- 4.- World Health Organization. Multi-country outbreak of monkeypox, External situation report #2 - 25 July 2022. 2022 (consultado 28 Jul 2022). Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--2---25-july-2022>.
- 5.- Guarner J, del Rio C, Malani PN. Monkeypox in 2022-What clinicians need to know. *JAMA*. 2022. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10802>.
- 6.- Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke M I. Monkeypox virus in Nigeria: infection biology, epidemiology, and evolution. *Viruses*. 2020; 12(11):1257. <https://doi.org/10.3390/v12111257>.
- 7.- Oliveira J S, Figueiredo P O, Costa G B, Assis F L, Drumond B P, da Fonseca FG, et al. Vaccinia virus natural infections in Brazil: the good, the bad, and the ugly. *Viruses*. 2017; 9(11): 340. <https://doi.org/10.3390/v9110340>.
- 8.- Taxonomy. (consultado el 9 Jun 2022). Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
- 9.- Páez-Martínez A, Laiton-Donato K, Usme-Ciro J A. Vaccinia zoonótica en Colombia: evidencia acumulativa de la emergencia de los poxvirus en el mundo. *Rev. Salud Pública*. 2018; 20(6): 778-83. (consultado el 9 Jun 2022) Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/67962>.
- 10.- Cho C T, Wenner H A. Monkeypox virus. *Bacteriol Rev*. 1973; 37(1): 1-18. <https://doi.org/10.1128/br.37.1.1-18.1973>.
- 11.- Odom M R, Hendrickson R C, Lefkowitz E J. Poxvirus protein evolution: family wide assessment of possible horizontal gene transfer events. *Virus Res*. 2009; 144(1-2): 233-49. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.05.006>.
- 12.- Moore M, Zahra F. Monkeypox. [Updated 2022 May 22]. In: StatPearls. Treasure Island FL: StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574519/>.
- 13.- Walsh D. Correction: Poxviruses: Slipping

- and sliding through transcription and translation. *PLoS Pathog.* 2018; 14(1): e1006832. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006832>.
- 14.- Likos A M, Sammons S A, Olson V A, Frace A M, Li Y, Olsen-Rasmussen M, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005; 86(Pt 10): 2661-72. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81215-0>.
 - 15.- Chen N, Li G, Liszewski M K, Atkinson J P, Jahrling P B, Feng Z, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology.* 2005; 340(1): 46-63. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.05.030>.
 - 16.- Reynolds M G, Damon I K. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends Microbiol.* 2012; 20(2): 80-7. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.12.001>.
 - 17.- McCollum A M, Damon I K. Human monkeypox. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(2): 260-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cit703>.
 - 18.- Ihekweazu C, Yinka-Ogunleye A, Lule S, Ibrahim A. Importance of epidemiological research of monkeypox: is incidence increasing? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(5): 389-92. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1735361>.
 - 19.- Osorio J E, Iams K P, Meteyer C U, Rocke T E. Comparison of monkeypox viruses pathogenesis in mice by in vivo imaging. *PLoS One.* 2009; 11; 4(8): e6592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006592>.
 - 20.- Zaucha G M, Jahrling P B, Geisbert T W, Swearingen J R, Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab Invest.* 2001; 81(12): 1581-600. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780373>.
 - 21.- Schmelz M, Sodeik B, Ericsson M, Wolffe E J, Shida H, Hiller G, et al. Assembly of vaccinia virus: the second wrapping cisterna is derived from the trans Golgi network. *J Virol.* 1994; 68(1): 130-47. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.1.130-147.1994>.
 - 22.- Meiser A, Sancho C, Krijnse Locker J. Plasma membrane budding as an alternative release mechanism of the extracellular enveloped form of vaccinia virus from HeLa cells. *J Virol.* 2003; 77(18): 9931-42. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.18.9931-9942.2003>.
 - 23.- Stanford M M, McFadden G, Karupiah G, Chaudhri G. Immunopathogenesis of poxvirus infections: forecasting the impending storm. *Immunol Cell Biol.* 2007; 85(2): 93-102. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100033>.
 - 24.- Song H, Josleyn N, Janosko K, Skinner J, Reeves R K, Cohen M, et al. Monkeypox virus infection of rhesus macaques induces massive expansion of natural killer cells but suppresses natural killer cell functions. *PLoS One.* 2013; 8(10): e77804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077804>.
 - 25.- Arndt W D, Cotsmire S, Trainor K, Harrington H, Hauns K, Kibler K V, et al. Evasion of the innate immune type I interferon system by monkeypox virus. *J Virol.* 2015; 89(20): 10489-99. <https://doi.org/10.1128/JVI.00304-15>.
 - 26.- Weaver J R, and Isaacs S N. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol Rev.* 2008; 225: 96-113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00691.x>.
 - 27.- Hammarlund E, Dasgupta A, Pinilla C, Norori P, Früh K, Slifka MK. Monkeypox virus evades antiviral CD4+ and CD8+ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(38): 14567-72. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800589105>.
 - 28.- Bayer-Garner I B. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. *J Cutan Pathol.* 2005; 32(1): 28-34. <https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2005.00254.x>.
 - 29.- Parker S, Buller R M. A review of experimental and natural infections of animals with monkeypox virus between 1958 and 2012. *Future Virol.* 2013; 8(2): 129-57. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.130>.
 - 30.- Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of monkeypox as the most important *Orthopoxvirus* infection in humans. *Front Public Health.* 2018; 6: 241. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00241>.
 - 31.- Ladnyj I D, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ.* 1972; 46(5): 593-7.
 - 32.- Bunge E M, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR. The changing epidemiology of human monkeypox- A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16(2): e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>.
 - 33.- 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; 52(25): 589-90.
 - 34.- Yong S E F, Ng O T, Ho Z J M, Mak T M, Marimuthu K, Vasoo S, et al. Imported Monkeypox, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(8): 1826-30. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191387>.
 - 35.- Rimoin A W, Mulembakani P M, Johnston S C, Lloyd Smith J O, Kisalu N K, Kinkela T L, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(37): 16262-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107>.
 - 36.- Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: viruela símica en países no endémicos- 20 de mayo. (consultado el 9 Jun 2022). Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-viruela-simica-paises-no-endemicos-20-mayo-2022>
 - 37.- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. (consultado el 10 Jun 2022). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON390>
 - 38.- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. (consultado el 21 Jun 2022). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>
 - 39.- Grant R, Nguyen L L, Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. *Bull World Health Organ.* 2020; 98(9): 638-40. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.242347>.
 - 40.- Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(4): 782-5. <https://doi.org/10.3201/eid2604.191164>.
 - 41.- Bunge E M, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer L R, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16(2): e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>.
 - 42.- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation uptodate. 2022 (consultado 9 Jul 2022). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
 - 43.- Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Monkey Cases. (consultado el 10 Jun 2022). Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>
 - 44.- 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; 41(12): 1742-51. <https://doi.org/10.1086/498115>.
 - 45.- Quiner C A, Moses C, Monroe B P, Nakazawa Y, Doty J B, Hughes C M, et al. Presumptive risk factors for monkeypox in rural communities in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0168664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168664>.
 - 46.- Petersen E, Abubakar I, Ihekweazu C, Heymann D, Ntoumi F, Blumberg L, et al. Monkeypox - enhancing public health preparedness for an emerging lethal human zoonotic epidemic threat in the wake of the smallpox post-eradication era. *Int J Infect Dis.* 2019; 78: 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.008>.
 - 47.- Reed K D, Melski J W, Graham M B, Regnery R L, Sotir M J, Wegner M V, et al. The

- detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004; 350(4): 342-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299>.
- 48.- 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. 2022. (consultado 9 Jul 2022). Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-por-virus-viruela-mono>.
- 49.- Karem K L, Reynolds M, Braden Z, Lou G, Bernard N, Patton J, et al. Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox: use of immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 North American outbreak. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12(7): 867-72. <https://doi.org/10.1128/CDLI.12.7.867-872.2005>.
- 50.- Hammarlund E, Lewis M W, Carter S V, Amanna I, Hansen S G, Strelow LI, et al. Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. *Nat Med*. 2005; 11(9): 1005-11. <https://doi.org/10.1038/nm1273>.
- 51.- Song H, Janosko K, Johnson R F, Qin J, Josleyn N, Jett C, et al. Poxvirus antigen staining of immune cells as a biomarker to predict disease outcome in monkeypox and cowpox virus infection in non-human primates. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060533>.
- 52.- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. 2022 (consultado 9 Jul 2022). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
- 53.- Grosenbach D W, Honeychurch K, Rose E A, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 44-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705688>.
- 54.- Durski K N, McCollum A M, Nakazawa Y, Petersen B W, Reynolds M G, Briand S, et al. Emergence of monkeypox - West and Central Africa, 1970-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 16; 67(10): 306-10. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6710a5>.
- 55.- Russo A T, Grosenbach D W, Brasel T L, Baker R O, Cawthon A G, Reynolds E, et al. Effects of treatment delay on efficacy of tecovirimat following lethal aerosol monkeypox virus challenge in cynomolgus macaques. *J Infect Dis*. 2018; 218(9): 1490-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy326>.
- 56.- Hoy S M. Tecovirimat: first global approval. *Drugs*. 2018; 78, 1377-82. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0967-6>.
- 57.- Kern E R, Hartline C, Harden E, Keith K, Rodriguez N, Beadle J R, et al. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(4): 991-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.4.991-995.2002>.
- 58.- Lea A P, Bryson H M. Cidofovir. *Drugs*. 1996. 52(2): 225-230. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652020-00006>.
- 59.- Frange P, Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med Mal Infect*. 2018; 48(8): 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.006>.
- 60.- Meyer H, Ehmann R, Smith G L. Smallpox in the post-eradication era. *Viruses*. 2020; 12(2):138. <https://doi.org/10.3390/v12020138>.
- 61.- Bhattacharya S, Campani CEDP. Re-assessing the Foundations: worldwide smallpox eradication, 1957-67. *Med Hist*. 2020; 64(1): 71-93. <https://doi.org/10.1017/mdh.2019.77>.
- 62.- Voigt E A, Kennedy R B, Poland G A. Defending against smallpox: a focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15(9): 1197-211. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1175305>.
- 63.- Costello V, Sowash M, Gaur A, Cardis M, Pasioka H, Wortmann G, et al. Imported monkeypox from international traveler, Maryland, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2022; 28(5):1002-5. <https://doi.org/10.3201/eid2805.220292>.
- 64.- Kunasekaran M P, Chen X, Costantino V, Chughtai A A, MacIntyre C R. Evidence for residual immunity to smallpox after vaccination and implications for re-emergence. *Mil Med*. 2019; 184(11-12): e668-e679. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz181>.
- 65.- Costantino V, Trent M J, Sullivan JS, Kunasekaran M P, Gray R, MacIntyre R. Serological Immunity to Smallpox in New South Wales, Australia. *Viruses*. 2020; 12(5): 554. <https://doi.org/10.3390/v12050554>.
- 66.- Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, Lampley R, Singh V, Kose N, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections. *Cell*. 2016; 167(3): 684-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.049>.
- 67.- Kennedy R B, Ovsyannikova I, Poland GA. Smallpox vaccines for biodefense. *Vaccine*. 2009; 27,4: D73-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.103>
- 68.- Petersen B W, Kabamba J, McCollum A M, Lushima R S, Wemakoy EO, Muyembe Tamfum JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res*. 2019; 162: 171-7. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.11.004>.
- 69.- Frey S E. New smallpox vaccines for an ancient scourge. *Mo Med*. 2014; 111(4):332-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179474/>
- 70.- Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccine. 2019 (consultado el 11 Jun 2022). Disponible en: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines.html>.
- 71.- Rao A K, Petersen B W, Whitehill F, Razeq J H, Isaacs S N, Merchinsky M J, et al. Use of JYNNEOS (smallpox and monkeypox vaccine, live, nonreplicating) for preexposure vaccination of persons at risk for occupational exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71(22): 734-42. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>.
- 72.- Eto A, Saito T, Yokote H, Kurane I, Kanatani Y. Recent advances in the study of live attenuated cell-cultured smallpox vaccine LC16m8. *Vaccine*. 2015; 33(45): 6106-11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.111>.
- 73.- UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident. 2022. (consultado el 11 Jun 2022). <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-vaccination>
- 74.- Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med*. 2021; 27(7): 1147-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01432-4>.