

Rodríguez Noriega, Eduardo¹ Escobedo Sánchez, Rodrigo²
 González Díaz, Esteban^{1,2} Vázquez León, Marisela²
 Pérez Gómez, Héctor Raúl¹ Aguirre Díaz, Sara Alejandra²
 Esparza Ahumada, Sergio¹ Morfín Otero, Rayo¹

Mpox (viruela del simio, viruela del mono, Monkeypox). Una enfermedad endémica en África y emergente en el mundo

Mpox. An endemic disease in Africa and emerging in the world

Fecha de aceptación: octubre 2022

Resumen

La viruela del simio es una enfermedad emergente en 2022; es endémica en el continente africano en regiones con bosques tropicales. La aparición de casos y brotes de baja intensidad exportados de África a otras partes del mundo ocurrió antes del año 2022. La epidemia comenzó en los primeros meses de dicho año, relacionada principalmente con la transmisión por contacto cercano mediante lesiones cutáneas durante actividad sexual. Los primeros reportes se hicieron en mayo en Reino Unido, rápidamente otros países fueron afectados: Estados Unidos, España y Portugal, entre otros. Para el 7 de septiembre 79 países más habían informado casos hasta alcanzar un total mundial acumulado de 56 362. En esa fecha México había reportado 788 pacientes. La enfermedad se caracteriza por un pródromo con fiebre, calosfríos y linfadenopatía. A esta fase inicial le sigue una etapa eruptiva, con duración de entre siete a 14 días, caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas que evolucionan de máculas-pápulas a vesículas, pústulas y costras. En esta epidemia las lesiones cutáneas son en menor cantidad y se concentran sobre todo en las áreas genital, perigenital y perianal. El diagnóstico de laboratorio se sustenta en la detección de ADN viral de las lesiones y exudados a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se dispone de tratamiento antiviral (principalmente tecovirimat) y de vacunas (JYNNEOS y ACAM2000), herramientas fundamentales para el manejo de la enfermedad y el control epidémico.

Palabras clave: *viruela del simio, monkeypox, viruela del mono.*

Abstract

Monkeypox is a zoonotic disease; before 2022, the infection in humans occurred only in endemic African regions. In April 2022, monkeypox cases began to be reported around the world. The 2022 epidemic is transmitted through skin-to-skin contact and sexual contact. Monkeypox cases in this new epidemic present with fever, lethargy, myalgia, headache, and lymphadenopathy before the appearance of a skin rash. In contrast to previous cases, most patients in 2022 have fewer skin lesions, and a high percentage have anogenital lesions with mucosal lesions. Monkeypox infections are diagnosed using a polymerase chain reaction (PCR). There are antiviral medications active against monkeypox. Tecovirimat is an antiviral that inhibits a crucial protein involved in the viral dissemination and virulence cycle. There is a need for vaccines against orthopox viruses like monkeypox. The replication-deficient, modified vaccine Ankara, JYNNEOS, is used for preexposure exposure of persons at risk for occupational exposure to the virus.

Keywords: *monkeypox, orthopoxvirus, zoonotic disease.*

Introducción

La viruela del simio es una enfermedad viral zoonótica causada por un *Orthopoxvirus*.¹ Los *Orthopoxvirus* (familia Poxviridae) tienen dos subtipos: *Chordopoxvirinae* y *Entomopoxvirinae*. Estos virus causan una variedad de enfermedades que se

caracterizan por lesiones en la piel (poxvirus). En su presentación grave, la enfermedad llamada viruela común tiene similitudes clínicas con la viruela del simio. La viruela era una infección severa con una alta mortalidad, se declaró erradicada en todo el mundo en 1980 gracias a las campañas de vacunación. Se ha identificado que las personas vacunadas

¹ Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

² Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Correspondencia: Dra. Rayo Morfín Otero

Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Dirección electrónica: rayomorfín@gmail.com

contra la viruela común (antes de 1980) pueden preservar protección inmune cruzada contra la viruela del simio.

Además de la viruela y la viruela del simio (MPXV), los *Orthopoxvirus* causan viruela bovina (*cowpox*), viruela por el virus de la vacuna (*vaccinia*), molusco contagioso, viruela en camellos (*camel pox*), viruela en búfalos e infección en otros animales.^{2,3} Los humanos son los reservorios de los virus causales de viruela y molusco contagioso. Es probable que los reservorios animales de la viruela del simio sean roedores africanos como ardillas de soja (*Funisciurus* spp.), ardillas de sol (*Heliosciurus* spp.) y ratas de Gambia (*Crictomys* spp.).^{4,5} La viruela del simio es endémica en regiones de África occidental y central con bosques tropicales, principalmente en la cuenca del Congo (República Democrática del Congo). Esta enfermedad se caracteriza por una fase prodrómica con fiebre, mialgias, artralgias, linfadenopatía y síntomas constitutivos, seguida por la fase eruptiva que evoluciona en siete a 14 días de máculas a pápulas, que luego se transforman en vesículas, pústulas y costras, con una tasa de ataque secundario de 10% y una mortalidad diferente entre los tres clados virales que se han descrito. A partir de 2003 se han reconocido dos grupos de virus genómicamente similares, derivados de un ancestro común (clado), que producen viruela del simio.^{6,7} El subgrupo llamado clado I (cuenca del Congo, República Democrática del Congo) genera una enfermedad severa con una letalidad de alrededor de 10%, mientras que el clado II (África occidental) causa enfermedad menos letal (1%). El clado III es el responsable de la epidemia mundial de 2022.⁸⁻¹⁰

Es importante conocer la historia de la viruela común para contextualizar de manera adecuada a la viruela del simio. Existen similitudes clínicas entre ambas, pero además algunas enseñanzas derivadas de las estrategias de control mundial de la viruela, implementadas desde hace décadas, pueden ser útiles ante la amenaza epidemiológica actual de la viruela del simio, que ha representado un riesgo latente de diseminación en todo el mundo desde el año 2002, y que causó una alerta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (PHEIC, Global Public Health Emergency of International Concern).¹¹ Otras particularidades incluyen la posibilidad de que se convierta en una epidemia con portadores humanos asintomáticos, también es una enfermedad que tiene tratamiento antiviral y se puede prevenir (erradicar) con vacunación.¹¹

Evolución histórica de la viruela

El virus de la viruela probablemente evolucionó hace miles de años a partir de un reservorio animal (roedores) de Poxvirus en África, para después causar infección y replicación en el ser humano. Existen indicios de que alrededor del año 9000 a. C. infectó a nuevas comunidades de individuos susceptibles. La viruela en humanos fue descrita en Egipto aproximadamente en el año 3700 antes de la era cristiana. De Egipto se diseminó a la India (1500 a. C.) y China (1122 a. C.). Diversas epidemias de viruela ocurrieron en Grecia (430 a. C.) y en Roma (570 d. C.). Durante los siglos VII y VIII la viruela llegó a África del norte y a la península Ibérica. Entre los siglos XI y XIII apareció en Reino Unido. A partir del año

1507, cuando se inicia la época de las conquistas de otros países por los europeos, los invasores, que en su mayoría ya tenían inmunidad contra la viruela, llevaron la enfermedad a las poblaciones colonizadas carentes de inmunidad y, por ende, totalmente susceptibles. En 1521, en Tenochtitlan la viruela causó cientos de miles de muertes. Desde México la enfermedad se extendió a Guatemala, y en 1525 llegó a Perú con resultados similares. En 1653, portadores portugueses llevaron la epidemia a Brasil. La población indígena de América del Norte fue diezmada por grandes epidemias a partir de 1616. A principios del siglo XVIII la viruela, ya pandémica, provocó gran devastación en Europa, África y Asia.

La historia de la vacuna contra la viruela

Los antecedentes de la utilidad de una vacuna contra la viruela común en distintos países, como la India y China, se basaron en la observación de que los sobrevivientes de un ataque de viruela nunca volvían a padecer la enfermedad. En la India alrededor del año 1000 a. C., estas observaciones llevaron a desarrollar el uso de la variolización, que consistía en inocular la piel con costras o secreciones de pacientes con viruela común. En lugares donde este procedimiento se utilizó con frecuencia, se encontró que la mortalidad por viruela bajó de 30 a menos del 1%. En el año de 1717, la inglesa Lady Mary Wortley Montagu observó en Estambul el procedimiento y permitió que su hijo de cinco años fuera variolizado. A su regreso a Inglaterra ella se prestó para que este procedimiento se utilizara en Inglaterra y otros países de Europa. Otra observación importante se dio en 1770: una mujer que ordeñaba vacas comentó al doctor Edward Jenner que después de adquirir viruela bovina ella se volvió inmune a ésta. Siguiendo este comentario, en un primer experimento el doctor Jenner aplicó la variolización a 13 adultos con antecedentes de viruela bovina y ninguno desarrolló lesiones en la piel, sugiriendo que habían desarrollado inmunidad cruzada a la viruela. El 14 de mayo de 1796 variolizó a un niño de ocho años con secreciones de la piel de una mujer con viruela bovina. Tres días después el niño desarrolló edema, enrojecimiento y vesículas en el sitio de inoculación. Treinta días después el niño fue desafiado con un inóculo de pus de un caso de viruela humana y no desarrolló viruela, lo que llevó a considerar que la inmunidad a la viruela bovina generaba protección cruzada contra la viruela humana. En 1798 el doctor Jenner publicó "An inquiry into the causes and effects of variolae vaccine, a disease discovered in some of the Western counties of England, particularly Gloucestershire, and Known by the name of the cow pox". Por estas observaciones se desarrolló la vacuna contra la viruela, y 182 años después (el 8 de mayo de 1980), la OMS declaró a la viruela enfermedad erradicada en el mundo. Esta erradicación mundial fue un proceso prolongado, difícil, lleno de obstáculos, pero finalmente el último caso de viruela común severa diagnosticada en el mundo ocurrió en un niño en Bangladesh en 1975, el último caso de viruela común moderada fue la de un cocinero somalí en 1977 y la última defunción fue de una mujer en Inglaterra en 1978.

Viruela del simio

1958-1970

El descubrimiento del agente causal de la viruela del simio ocurrió en 1958 después de un brote en una unidad de investigación en animales en Dinamarca.¹² Los animales afectados con una infección moderada, sin defunciones, fueron únicamente monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Un evento similar ocurrió en otras variantes de monos en un laboratorio de animales en Estados Unidos en 1959.^{13,14} A diferencia del brote en Dinamarca, en esta unidad la infección sucedió en monos variedad *Macaca mulatta* y *Macaca philippinensis*. Los monos llevaron el virus durante el período de incubación o como portadores asintomáticos. El primer caso de infección con viruela del simio en humanos se informó en 1970 en un niño de nueve meses, en la República Democrática del Congo, en África, el niño no contaba con la vacuna de la viruela.^{15,16} En dicha región y durante ese mismo tiempo se encontraron monos infectados, así como monos portadores asintomáticos.¹⁷ En la parte occidental de África, específicamente en Liberia, Sierra Leona y Nigeria, se describieron seis casos de esta enfermedad entre septiembre de 1970 y mayo de 1971.^{18,19} Se cree que a partir de 1958 la viruela del simio ya estaba presente en monos y humanos en África.

1971-2021

Durante este periodo resurgió la viruela del simio en África con reportes de brotes importantes en Liberia, Nigeria, Sierra Leona, República Democrática del Congo y República de África Central.²⁰ En un informe de 282 pacientes en Zaire, se compararon los hallazgos de los vacunados previamente contra la viruela mayor *versus* los no vacunados. Se reportó linfadenopatía como un hallazgo importante, con muertes en adultos y en niños no vacunados contra la viruela mayor.²¹ En este brote también se observó que los casos secundarios dentro del hogar fueron cuatro veces más en el grupo de los no vacunados (tasa de ataque de 11.7%), pero la diseminación de persona a persona dentro del hogar no fue tan eficiente en viruela del simio como en viruela común.^{22,23} Otros informes incluyen un brote prolongado en la República Democrática del Congo, donde la infección es endémica y de 1970 a 2021 se han reportado más de 37 mil casos;²⁴⁻²⁸ el resurgimiento de viruela del simio en Nigeria en 2017;^{29,30} y la transmisión intrafamiliar en la República Central de África.³¹ En Nigeria la enfermedad ha sido motivo de múltiples reportes que ayudan a entender mejor la infección en zonas endémicas.^{4,30,32} También en Nigeria, en un brote en 2017 se describió la enfermedad en pacientes infectados con VIH.³³ En este grupo de pacientes la viruela del simio produce una enfermedad más prolongada, con lesiones cutáneas de mayor tamaño, úlceras genitales y una mayor cantidad de complicaciones bacterianas.³³ El brote de viruela del simio ocurrido en Estados Unidos, entre mayo y junio de 2003, que afectó a 34 personas y se relacionó con infección por el virus en perros de las praderas domesticados como mascotas,³⁴ ayudó a conocer que el tipo de contacto con animales infectados produce diferentes síndromes.^{35,36} A partir de 2018 el número de casos importados de África se ha incrementado en países como Israel, Reino Unido y, más recientemente, en el continente americano, lo cual ha sido motivo de múlti-

ples reportes en la literatura y dio pauta a la declaratoria de Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional el 23 de julio de 2022 por parte de la OMS.³⁷⁻³⁹

2022

Después del primer reporte en mayo de 2022 de un caso en el Reino Unido, la viruela del simio apareció en numerosos países, para septiembre 2022, cinco países acumulan la mayoría de los casos informados.

Estados Unidos

También durante el mes de mayo de 2022 se diagnosticaron 17 casos, los dos primeros el día 4, uno en el estado de Massachusetts y el segundo en el estado de Nueva York, al final de mes se reportaron casos de viruela del simio en California, Colorado, Florida, Georgia, Utah, Virginia y Washington.⁴⁰ En cuanto al perfil clínico de los pacientes, se encontró exantema en 100% de los casos, malestar general en 76%, calosfríos en 71%, cefalea en 47%, fiebre en 41% y linfadenopatía en 53% (inguinal en 35% y cervical en 18%).⁴⁰

España

En un reporte que abarca del 26 de abril al 16 de junio de 2022, en España se describieron 508 casos de infección con viruela del simio: 99% afectaba a hombres y 84.1% a hombres que tienen sexo con hombres.⁴¹ En dicho estudio se encontró una edad promedio de 35 años (rango 18-67), el 84.1% reportó actividad sexual sin condón dentro de los 21 días anteriores al inicio de síntomas, y las lesiones en la piel ocurrieron predominantemente en las áreas genital y rectal, así como una importante frecuencia de adenopatía inguinal. En la investigación epidemiológica se observó que 34 frecuentaban un lugar de baños de sauna en Madrid y 27 habían acudido recientemente a un evento masivo en las Islas Canarias. En un reporte de la ciudad de Madrid en hombres cisgénero, se informó una edad media de 35 años (24-44), 87.5% eran hombres que tenían sexo con hombres, con lesiones localizadas sobre todo en las áreas genital y perianal. El virus secuenciado pertenece al clado II.⁴²

En Barcelona, en el análisis de laboratorio de 147 muestras de pacientes con la viruela del simio se encontró que en todos los casos el virus estaba en la saliva, seguido de la detección en orina, heces y semen.⁴³ En ocasiones, los pacientes en España se presentaron con un exantema maculopapular y proctitis.⁴⁴ En un análisis de las 19 regiones de este país, a partir de los reportes de viruela del simio que iniciaron a partir del 17 de mayo de 2022, para el 4 de julio ya se tenía conocimiento de 1 256 casos en 16 regiones, 61.1% en Madrid; 98.8% en hombres y 1.1% en mujeres.⁴⁵ El periodo de incubación promedio fue de siete días, las manifestaciones principales fueron exantema anogenital, astenia y linfadenopatía. Se hospitalizó a 5.6%, el subtipo (clado) encontrado en este reporte fue el de África occidental.⁴⁵ En un estudio de agosto de 2022, en el que participaron dermatólogos y especialistas en enfermedades de transmisión sexual, se describieron 181 pacientes en España.⁴⁶ El lapso de inclusión de pacientes fue del 11 de mayo al 28 de junio de 2022. El 92% de los pacientes fueron hombres que tenían sexo con hombres, el periodo de incubación fue de siete

días en promedio (rango de 5.0-10.0), el factor de riesgo principal en la población estudiada fue contacto estrecho con un caso índice, la manifestación inicial fue lesiones en la piel con predominio en la región anogenital en 78% y en la cavidad oral en 43%.⁴⁶

Reino Unido

En Londres, entre el 14 y el 25 de mayo de 2022, se diagnosticó esta enfermedad a 54 hombres que tienen sexo con hombres, se identificaron las siguientes características: una edad promedio de 41 años (34-45), 24% de los pacientes tenían diagnóstico de infección por VIH, 67% presentó fatiga, 57% fiebre, todos tenían lesiones cutáneas, 94% de las cuales se localizaban en la región anogenital y en 55% se observó linfadenopatía.⁴⁷ En otro estudio en Reino Unido, se analizaron 86 casos diagnosticados entre el 7 y el 25 de mayo del mismo año, de este grupo, sólo uno tenía antecedente de viaje a un área endémica de viruela del simio, 91.8% fueron pacientes del sexo masculino, y de éstos, 83.5% tenían relaciones sexuales con otros hombres. El reporte concluyó que ésta es evidencia de transmisión comunitaria sostenida de persona a persona relacionada con contactos cercanos, incluyendo redes sexuales.⁴⁸

Portugal

En Portugal, para mayo 2022 se habían descrito 27 casos, todos del sexo masculino, hombres que tienen sexo con hombres, la mayoría entre 30 y 39 años, 52% con infección por VIH, la presentación incluyó lesiones en la piel (en particular en áreas genitales) y linfadenopatía inguinal.⁴⁹ Sólo uno de los pacientes reportó contacto con una persona con síntomas y únicamente cuatro mencionaron viajes al extranjero. Similar a otros reportes en Europa, los autores indican que es probable que la viruela del simio ya estaba circulando en Portugal desde inicios de 2022.

Alemania

El informe de los primeros casos incluyó a dos pacientes del sexo masculino: uno de 26 años, sexoservidor, con infección por VIH en tratamiento, tenía malestar general, fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y disfagia.⁵⁰ Dos días después desarrolló exantema, y en la exploración se encontraron úlceras orales. El segundo caso ocurrió en un hombre de 32 años, con el antecedente de múltiples contactos sexuales con hombres durante las dos primeras semanas de mayo de 2022, sin protección. El 19 de mayo comenzó con fiebre, fatiga y tos, dos días después presentó adenopatía inguinal, dolor anal y exantema. En estos dos primeros pacientes el virus se aisló del semen, la saliva y de las lesiones cutáneas.⁵⁰ En este país, en la descripción de 521 casos se encontró una edad promedio de 38 años, todos hombres, 69% de ellos tienen sexo con hombres.⁵¹ En el análisis de la evolución, los investigadores encontraron que desde mediados del mes de mayo de 2022 los casos fueron autóctonos, la mayoría en la ciudad de Berlín.⁵¹

Países Bajos/Holanda

En un reporte de los primeros 18 casos detectados y confirmados de esta enfermedad, se calculó un periodo promedio de incubación de 8.5 días (4.2-17.3).⁵²

Italia

Uno de los informes de Italia incluyó a cuatro hombres que tienen sexo con hombres, dos con infección con VIH, éstos habían viajado al extranjero en las dos primeras semanas de mayo de 2022, incluido un evento masivo en las Islas Canarias de hombres que tienen sexo con hombres.⁵³ Estos casos se registraron entre el 17 y el 22 de mayo. El virus correspondió a la variante de África occidental, se encontró en suero, plasma, lesiones genitales, lesiones rectales, nasofaringe, saliva, costras, líquido seminal y heces.⁵³

Dieciséis países

En un análisis de 528 casos de infecciones con viruela del simio de 43 sitios en 16 países (Alemania, Reino Unido, Italia, España, Bélgica, Suiza, Francia, Holanda, Dinamarca, Portugal, Australia, México, Argentina, Estados Unidos, Canadá e Israel) revisados durante dos meses (27 de abril a 24 de junio de 2022), se encontró que 98% eran hombres que tenían sexo con hombres, 41% con infección con VIH, una edad promedio de 38 años; la trasmisión probablemente ocurrió durante contacto sexual en 95%.⁵⁴ Se reportó exantema en 95%, lesiones anogenitales en 73%, linfadenopatía en 56% y lesiones en mucosas en 41%. Los síntomas generales incluyeron fiebre en 62%, letargia en 41%, mialgias en 31% y cefalea en 27%. El exantema incluyó lesiones vesícula-pústula en 58%, maculares en 4%, úlceras múltiples en 19% y úlcera única en 11%.

Las lesiones en la piel estaban sólo en la región anogenital en 68%, en la orofaringe en 23% y en ambos sitios simultáneamente en 7%. El periodo de incubación promedio fue de siete días (rango de 3-20), 29% presentó de manera concomitante otra infección transmitida por contacto sexual (sífilis 9%, gonorrea 8% e infección por clamidia 5%). El virus se encontró en el líquido seminal, 13% de los pacientes fueron hospitalizados y no ocurrieron defunciones.⁵⁴

Transmisión

El principal mecanismo de transmisión de la viruela del simio entre humanos es el contacto cercano, incluyendo relaciones sexuales anales y orales. En los hospitales, el contacto con ropa personal y de cama de un paciente infectado puede transmitir la enfermedad. El contagio de viruela del simio puede ocurrir hacia el personal de salud durante el tratamiento de los pacientes con esa infección. El contacto del personal de salud con la ropa de cama contaminada fue la vía de transmisión para cuatro de 134 contactos.⁵⁵ El contacto cercano con mascotas infectadas también es un mecanismo de contagio.³⁴

Manifestaciones

Después del contagio e incubación viene un periodo de pródromo de una a dos semanas.⁵⁶ Los síntomas más frecuentes en esta etapa son fiebre, calosfríos y la presencia de linfadenopatía. Después, en los días uno y dos aparecen lesiones cutáneas que incluyen máculas-pápulas y vesículas, entre

los días cinco y siete se observan pústulas, y costras entre los siete a 14 días, las lesiones cutáneas inician alrededor de la boca, posteriormente se diseminan a las extremidades, incluidas las palmas y las plantas, y finalmente al tronco. En comparación con otras patologías infecciosas como la varicela, con la cual deberá hacerse diagnóstico diferencial, la viruela del simio habitualmente tiene la presentación y desarrollo de las lesiones cutáneas en una misma fase evolutiva, y en la varicela en general no se observa linfadenopatía.^{1,57} Ésta era la presentación usual de viruela del simio antes de 2022, en el brote actual, la enfermedad se ha caracterizado por la presencia de pocas lesiones cutáneas, predominantemente en las áreas genital, perigenital y perianal.¹

Factores de riesgo durante el brote actual de viruela del simio

En el brote mundial iniciado en 2022, múltiples casuísticas en diferentes países han evidenciado una alta proporción de pacientes del sexo masculino (97-99%) que tienen actividad sexual con hombres (más de 80%) y con infección por VIH (30-42%). Asimismo, se ha identificado una alta proporción de pacientes con antecedente de haber viajado y asistido a eventos masivos, posiblemente propicios para mayor convivencia sexual de riesgo (no protegida).

Los pacientes con VIH tienen una presentación de viruela del simio diferente, en éstos aparecen más lesiones, más ulceraciones y más infecciones bacterianas secundarias.³²

Diagnóstico

La identificación rápida de casos de viruela del simio permite el aislamiento oportuno, el tratamiento adecuado y el uso de vacunas tras la exposición, entre otras medidas de control. En Estados Unidos (el país con más casos en el mundo) se desarrolló una prueba PCR con un *Orthopoxvirus* que comenzó en laboratorios de investigación y luego se autorizó para uso en laboratorios no gubernamentales.⁵⁸ Previamente, en la República Democrática del Congo se demostró que una PCR rápida (GeneXpert MPX/OPX) tiene una sensibilidad de 98.8% y una especificidad de 100% en el diagnóstico de viruela del simio.⁵⁹

Tratamiento

En un estudio en animales se demostró que el uso de antivirales como cidofovir 24 horas después de la inoculación, brinda una protección superior comparada con utilizar una vacuna después del desafío.⁶⁰ Un nuevo antiviral contra viruela mayor, el tecovirimat, se usó en un modelo experimental en macacos con viruela del simio, con una supervivencia de 100% al iniciarse antes de cinco días a partir del desafío, con protección menor si se utiliza seis (67%) u ocho días después (50%) del mismo.⁶¹

El tecovirimat también es un candidato para el tratamiento de viruela mayor.⁶² El brincidofovir, otro antiviral con actividad contra *Poxvirus*, se probó en un modelo

animal (perros de la pradera) de viruela del simio. En este modelo, la administración temprana del fármaco dio una protección de 57%.⁶³ Entre 2018 y 2021, en el Reino Unido se utilizaron diferentes antivirales para el tratamiento de esta enfermedad en pacientes sin vacunación previa contra viruela mayor.⁵⁷ El reporte incluyó la respuesta obtenida en cuatro hombres y tres mujeres. Tres de estos pacientes se trataron con brincidofovir, todos desarrollaron daño hepático que obligó a la suspensión del antiviral.⁵⁷ Cuatro pacientes fueron tratados con tecovirimat, todos completaron el tratamiento de 14 días con una resolución más rápida de las lesiones cutáneas.⁵⁷ El uso de tecovirimat en viruela del simio en Estados Unidos inició en tres pacientes en quienes se demostró su efectividad para disminuir las lesiones cutáneas.⁶⁴ En otro estudio con 25 pacientes, se demostró que el tecovirimat administrado durante siete días logró mejoría de las lesiones cutáneas en 40% de los pacientes, con 92% de resolución después de 21 días de su administración.⁶⁵

Vacunas contra viruela del simio

La vacunación contra la viruela mayor fue tan efectiva que se consiguió la erradicación mundial de este patógeno en 1980. En 2002 se renovó el interés en esta vacuna ante la amenaza probable de que el virus fuera utilizado como un arma biológica con propósito terrorista.⁶⁶ Durante este periodo se ha evaluado la vacuna en voluntarios previamente vacunados (n = 80) comparando la respuesta en voluntarios no vacunados (n = 10). La reacción cutánea primaria ocurrió en todos los no vacunados previamente, la respuesta cutánea después de la vacunación fue menor en el grupo con vacunación previa, este grupo tuvo menos fiebre que el comparativo.

Se encontraron anticuerpos en niveles más altos y de más rápida aparición contra el virus de la viruela mayor en 76 de los 80 vacunados previamente.⁶⁶ A este estudio se añade la observación de que la memoria inmunológica a los virus de la viruela mayor y la viruela del simio es prolongada.⁶⁷

En 2017 se iniciaron pruebas con una nueva vacuna, IMVAMUNE (modified vaccinia Ankara, MVA, live attenuated, non-replicating vaccine, ahora JYNNEOS), en personal de salud para protección contra viruela del simio.⁶⁸ Otra vacuna nueva modificada contra la viruela mayor (modified vaccinia Ankara, MVA) se estudió en comparación con una vacuna basada antigénicamente en un virus de la vacuna vivo, capaz de replicarse y se administra como una dosis única pero requiere múltiples punciones en la piel (replicating-vaccinia vaccine ACAM2000). En este estudio, 220 participantes recibieron la vacuna modificada y 213 la vacuna replicante, la respuesta inmune con un menor número de reacciones cutáneas ocurrió en el grupo al que se aplicó la vacuna modificada.⁶⁹ La vacuna contra viruela del simio conocida como JYNNEOS (replication-deficient vaccinia virus vaccine) se recomienda para el personal de salud y de laboratorio como profilaxis después de la exposición a este virus.⁷⁰ Ante la poca disponibilidad de la vacuna contra viruela común y la disponibilidad de una vacuna contra la viruela del simio (JYNNEOS), se discute la posibilidad de utilizarla tras la exposición en la población general en mayor riesgo.⁷¹

Conclusiones

La enseñanza de lo ocurrido previamente con la viruela común es indispensable para entender mejor la nueva epidemia de viruela del simio. La epidemia global de esta enfermedad es una de tres alertas mundiales de la Organización Mundial de la Salud en 2022, junto con el COVID-19 y la poliomielitis. El personal de salud debe estar capacitado para enfrentarlas exitosamente, como lo hizo antes con la pandemia de influenza H1N1, el zika, el COVID-19 y el ébola.¹¹ Hasta el 11 de septiembre de 2022 se habían informado más de 70 mil casos de viruela del simio en el mundo, y México reportó más de 780 y Estados Unidos más de 15 mil. A pesar de las controversias surgidas por la observación del predominio de la enfermedad en hombres que tienen sexo con hombres, al menos durante el brote actual, es importante señalar que la infección puede ocurrir fuera de estos grupos, y aunque el virus ha sido aislado en semen y lesiones genitales, no se ha aceptado de forma absoluta y categórica que se trate de una enfermedad de transmisión sexual. El diagnóstico clínico temprano es crucial, y todas las especialidades médicas pueden enfrentar escenarios clínicos relacionados con esta patología.

Algunos hallazgos clínicos como linfadenopatía —que habitualmente está ausente en otras enfermedades con síntomas generales y manifestaciones cutáneas similares, como en varicela o en viruela común—, deberá explorarse para apoyar el diagnóstico diferencial. De igual

manera, la aparición y desarrollo de las lesiones cutáneas en una misma fase evolutiva y su predominio en áreas genitales y perianales orienta el diagnóstico hacia viruela del simio más que a varicela. En México existen millones de personas (particularmente menores de 45 años) que no recibieron vacuna contra la viruela común, incluido personal de la salud. A diferencia de lo que ocurrió con el COVID-19, ya existen vacunas y medicamentos activos contra la viruela del simio, que deben estar disponibles ante el crecimiento epidemiológico observado durante los últimos meses, si bien para el caso de las vacunas, no como uso generalizado, pero sí focalizando a grupos de mayor riesgo o como profilaxis luego de la exposición. El personal de salud y de laboratorios clínicos y de investigación deben tener información pertinente para su protección. La evolución de la viruela del simio fuera de África debe alertarnos; después de 30 años sin que esta infección representara una amenaza epidemiológica global, se han reportado nuevos brotes durante 2022 con origen multifactorial, incluyendo menos inmunidad por la vacunación previa contra viruela mayor, más urbanización y nuevos reservorios animales.^{26,72,73}

Las infecciones de origen animal (zoonosis, enfermedades transmisibles de los animales al hombre o viceversa) ya sea como enfermedad o como reservorios, como el COVID-19 y la viruela del simio en conjunto con otras enfermedades virales como poliomielitis, marcarán la epidemiología de este año 2022.

Referencias

1. Titanji, B.K., Tegomoh, B., Nematollahi, S., Konomos, M. y Kulkarni, P.A., "Monkeypox: a contemporary review for healthcare professionals", *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9: 310.
2. Shchelkunov, S.N., "An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections", *PLoS Pathog*, 2013; 9: e1003756.
3. Oliveira, G.P., Rodrigues, R.A.L., Lima, M.T., Drumond, B.P y Abrahao, J.S., "Poxvirus host range genes and virus-host spectrum: a critical review", *Viruses*, 2017, 9.
4. Alakunle, E., Moens, U., Nchinda, G. y Okeke, M.I., "Monkeypox virus in Nigeria: infection biology, epidemiology, and evolution", *Viruses*, 2020, 12.
5. Reynolds, M.G., Carroll, D.S., Olson, V.A. et al., "A silent enzootic of an orthopoxvirus in Ghana, West Africa: evidence for multi-species involvement in the absence of widespread human disease", *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 82: 746-754.
6. Likos, A.M., Sammons, S.A., Olson, V.A. et al., "A tale of two clades: monkeypox viruses", *J Gen Virol*, 2005, 86: 2661-2672.
7. Chen, N., Li, G., Liszewski, M.K. et al., "Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin", *Virology*, 2005, 340: 46-63.
8. Forni, D., Molteni, C., Cagliani, R. y Sironi, M., "Geographic structuring and divergence time frame of monkeypox virus in the endemic region", *J Infect Dis*, 2022.
9. Isidro, J., Borges, V., Pinto, M. et al., "Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus", *Nat Med*, 2022, 28: 1569-1572.
10. Happi, C., Adetifa, I., Mbala, P. et al., "Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus", *PLoS Biol*, 2022, 20: e3001769.
11. Nuzzo, J.B., Borio, L.L. y Gostin, L.O., "The WHO Declaration of Monkeypox as a Global Public Health Emergency", *JAMA*, 2022, 328: 615-617.
12. Von Magnus, P., Andersen, E.K., Petersen, K.B. y Birch-Andersen, A., "A pox-like disease in *Cynomolgus* monkeys", *Bull World Health Organ*, 1959, 46: 156-176.
13. Sauer, R.M., Prier, J.E., Buchanan, R.S., Creamer, A.A. y Fegley, H.C., "Studies on a pox disease of monkeys. I. Pathology", *Am J Vet Res*, 1960, 21: 377-380.
14. Prier, J.E., Sauer, R.M., Malsberger, R.G. y Sillaman, J.M., "Studies on a pox disease of monkeys. II. Isolation of the etiologic agent", *Am J Vet Res*, 1960, 21: 381-384.
15. Ladnyj, I.D., Ziegler, P. y Kima, E., "A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo", *Bull World Health Organ*, 1972, 46: 593-597.
16. Marennikova, S.S., Seluhina, E.M., Mal'ceva, N.N., Cimiskjan, K.L. y Macevic, G.R., "Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man", *Bull World Health Organ*, 1972, 46: 599-611.
17. Marennikova, S.S., Seluhina, E.M., Mal'ceva, N.N. y Ladnyj, I.D., "Poxviruses isolated from clinically ill and asymptotically infected monkeys and a chimpanzee", *Bull World Health Organ*, 1972, 46: 613-620.
18. Lourie, B., Bingham, P.G., Evans, H.H., Foster, S.O., Nakano, J.H. y Herrmann, K.L., "Human infection with

- monkeypox virus: laboratory investigation of six cases in West Africa", *Bull World Health Organ*, 1972, 46: 633-639.
19. Foster, S.O., Brink, E.W., Hutchins, D.L. *et al.*, "Human monkeypox", *Bull World Health Organ*, 1972, 46: 569-576.
 20. Durski, K.N., McCollum, A.M., Nakazawa, Y. *et al.*, "Emergence of monkeypox: West and Central Africa, 1970-2017", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67: 306-310.
 21. Jezek, Z., Szczeniowski, M., Paluku, K.M. y Mutombo, M., "Human monkeypox: clinical features of 282 patients", *J Infect Dis*, 1987, 156: 293-298.
 22. Jezek, Z., Marennikova, S.S., Mutumbo, M., Nakano, J.H., Paluku, K.M. y Szczeniowski, M., "Human monkeypox: a study of 2,510 contacts of 214 patients", *J Infect Dis*, 1986, 154: 551-555.
 23. Jezek, Z., Grab, B., Szczeniowski, M.V., Paluku, K.M. y Mutombo, M., "Human monkeypox: secondary attack rates", *Bull World Health Organ*, 1988, 66: 465-470.
 24. Heymann, D.L., Szczeniowski, M. y Esteves, K., "Re-emergence of monkeypox in Africa: a review of the past six years", *Br Med Bull*, 1998, 54: 693-702.
 25. Rimoin, A.W., Kisalu, N., Kebela-Ilunga, B. *et al.*, "Endemic human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 2001-2004", *Emerg Infect Dis*, 2007, 13: 934-937.
 26. Rimoin, A.W., Mulembakani, P.M., Johnston, S.C. *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 USA*, 2010, 107: 16262-16267.
 27. Nolen, L.D., Osadebe, L., Katomba, J. *et al.*, "Introduction of monkeypox into a community and household: risk factors and zoonotic reservoirs in the Democratic Republic of the Congo", *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93: 410-415.
 28. Nolen, L.D., 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, 22: 1014-1021.
 29. Yinka-Ogunleye, A., Aruna, O., Ogoina, D. *et al.*, "Re-emergence of human monkeypox in Nigeria, 2017", *Emerg Infect Dis*, 2018, 24: 1149-1151.
 30. Yinka-Ogunleye, A., Aruna, O., Dalhat, M. *et al.*, "Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report", *Lancet Infect Dis*, 2019, 19: 872-879.
 31. Besombes, C., Gonofio, E., Konamna, X. *et al.*, "Intrafamily transmission of monkeypox virus, Central African Republic, 2018", *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 1602-1604.
 32. Ogoina, D., Iroezindu, M., James, H.I. *et al.*, "Clinical course and outcome of human monkeypox in Nigeria", *Clin Infect Dis*, 2020, 71: e210-e214.
 33. Ogoina, D., Izibewule, J.H., Ogunleye, A. *et al.*, "The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria: report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria", *PLoS One*, 2019, 14: e0214229.
 34. Reed, K.D., Melski, J.W., Graham, M.B. *et al.*, "The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere", *N Engl J Med*, 2004, 350: 342-350.
 35. Reynolds, M.G., Yorita, K.L., Kuehnert, M.J. *et al.*, "Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection", *J Infect Dis*, 2006, 194: 773-780.
 36. Reynolds, M.G., Davidson, W.B., Curns, A.T. *et al.*, "Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003", *Emerg Infect Dis*, 2007, 13: 1332-1339.
 37. Mauldin, M.R., McCollum, A.M., Nakazawa, Y.J. *et al.*, "Exportation of monkeypox virus from the African Continent", *J Infect Dis*, 2022, 225: 1367-1376.
 38. Erez, N., Achdout, H., Milrot, E. *et al.*, "Diagnosis of imported monkeypox, Israel, 2018", *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 980-983.
 39. Hobson, G., Adamson, J., Adler, H. *et al.*, "Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021", *Euro Surveill*, 2021, 26.
 40. Minhaj, F.S., Ogale, Y.P., Whitehill, F. *et al.*, "Monkeypox outbreak: nine states, May 2022", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71: 764-769.
 41. ÍñigoMartínez, J., Gil Montalbán, E., Jiménez Bueno, S. *et al.*, "Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.
 42. Orviz, E., Negro, A., Ayerdi, O. *et al.*, "Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): clinical and virological aspects", *J Infect*, 2022.
 43. Peiro-Mestres, A., Fuertes, I., Camprubi-Ferrer, D. *et al.*, "Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.
 44. De Nicolás-Ruanes, B., Vivancos, M.J., Azcárraga-Llobet, C. *et al.*, "Monkeypox virus case with maculopapular exanthem and proctitis during the Spanish outbreak in 2022", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022.
 45. Rodríguez, B.S., Herrador, B.R.G., Franco, A.D. *et al.*, "Epidemiologic features and control measures during monkeypox outbreak, Spain, June 2022", *Emerg Infect Dis*, 2022, 28.
 46. Tarin-Vicente, E.J., Alemany, A., Agud-Dios, M. *et al.*, "Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study", *Lancet*, 2022, 400: 661-669.
 47. Girometti, N., Byrne, R., Bracchi, M. *et al.*, "Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis", *Lancet Infect Dis*, 2022.
 48. Vivancos, R., Anderson, C., Blomquist, P. *et al.*, "Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.
 49. Pérez Duque, M., Ribeiro, S., Martins, J.V. *et al.*, "Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.
 50. Noe, S., Zange, S., Seilmaier, M. *et al.*, "Clinical and virological features of first human monkeypox cases in Germany", *Infection*, 2022.
 51. Selb, R., Werber, D., Falkenhörst, G. *et al.*, "A shift from travel-associated cases to autochthonous transmission with Berlin as epicentre of the monkeypox outbreak in Germany, May to June 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.
 52. Miura, F., Van Ewijk, C.E., Backer, J.A. *et al.*, "Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.
 53. Antinori, A., Mazzotta, V., Vita, S. *et al.*, "Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27.

54. Thornhill, J.P., Barkati, S., Walmsley, S. *et al.*, "Monkeypox virus infection in humans across 16 countries: April-June 2022", *N Engl J Med*, 2022.
55. Vaughan, A., Aarons, E., Astbury, J. *et al.*, "Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018", *Emerg Infect Dis*, 2020, 26: 782-785.
56. Harris, E., "What to know about monkeypox", *JAMA*, 2022, 327:2278-2279.
57. Adler, H., Gould, S., Hine, P. *et al.*, "Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK", *Lancet Infect Dis*, 2022.
58. Aden, T.A., Blevins, P., York, S.W. *et al.*, "Rapid diagnostic testing for response to the monkeypox outbreak: laboratory response network, United States, May 17-June 30, 2022", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71: 904-907.
59. Li, D., Wilkins, K., McCollum, A.M. *et al.*, "Evaluation of the GeneXpert for human monkeypox diagnosis", *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96: 405-410.
60. Stittelaar, K.J., Neyts, J., Naesens, L. *et al.*, "Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection", *Nature*, 2006, 439: 745-748.
61. Russo, A.T., Grosenbach, D.W., Brasel, T.L. *et al.*, "Effects of treatment delay on efficacy of tecovirimat following lethal aerosol monkeypox virus challenge in *Cynomolgus macaques*", *J Infect Dis*, 2018, 218: 1490-1499.
62. Grosenbach, D.W., Honeychurch, K., Rose, E.A. *et al.*, "Oral tecovirimat for the treatment of smallpox", *N Engl J Med*, 2018, 379: 44-53.
63. Hutson, C.L., Kondas, A.V., Mauldin, M.R. *et al.*, "Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model", *mSphere*, 2021, 6.
64. Matias, W.R., Koshy, J.M., Nagami, E.H. *et al.*, "Tecovirimat for the treatment of human monkeypox: an initial series from Massachusetts, United States", *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9: ofac377.
65. Desai, A.N., Thompson, G.R. 3rd, Neumeister, S.M., Arutyunova, A.M., Trigg, K. y Cohen, S.H., "Compassionate use of tecovirimat for the treatment of monkeypox infection", *JAMA*, 2022.
66. Frey, S.E., Newman, F.K., Yan, L., Lottenbach, K.R. y Belshé, R.B., "Response to smallpox vaccine in persons immunized in the distant past", *JAMA*, 2003, 289: 3295-3299.
67. Sivapalasingam, S., Kennedy, J.S., Borkowsky, W. *et al.*, "Immunological memory after exposure to variola virus, monkeypox virus, and vaccinia virus", *J Infect Dis*, 2007, 195: 1151-1159.
- Petersen, B.W., Kabamba, J., McCollum, A.M. *et al.*, 68. "Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo", *Antiviral Res*, 2019, 162:171-177.
- Pittman, P.R., Hahn, M., Lee, H.S. *et al.*, 69. "Phase 3 efficacy trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox", *N Engl J Med*, 2019, 381: 1897-1908.
- Rao, A.K., Petersen, B.W., Whitehill, F. *et al.*, 70. "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", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71:734-742.
- Petersen, E., Zumla, A., Hui, D.S. *et al.*, "Vaccination for 71. monkeypox prevention in persons with high-risk sexual behaviours to control on-going outbreak of monkeypox virus clade 3", *Int J Infect Dis*, 2022.
- Reynolds, M.G. y Damon, I.K., "Outbreaks of human 72. monkeypox after cessation of smallpox vaccination", *Trends Microbiol*, 2012, 20: 80-87.
- Beer, E.M. y Rao, V.B., "A systematic review of the epi- 73. demiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy", *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13: e0007791.

Conflictos de interés: ninguno.

Financiamiento: ninguno.