



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Viruela del mono (*Monkeypox*): una emergencia de salud pública de interés internacional.

Autor:

Aitor Cobo Cabada

Directora:

Lucila Madariaga Torres

1. ÍNDICE

RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
ABREVIATURAS	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
4. RESULTADOS	4
4.1. HISTORIA.....	4
4.2. CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO (MPXV).....	6
4.3. TRANSMISIÓN Y RESERVORIO	11
4.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	13
4.5. DIAGNÓSTICO	15
4.6. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL BROTE ACTUAL	16
4.6.1. Epidemiología.....	16
4.6.2. Síntomas clínicos	21
4.7. TRATAMIENTO	23
4.7.1. Antivirales.....	23
4.7.2. Inmunoglobulina vacunal (VIG).....	25
4.8. CONTROL Y PREVENCIÓN	25
4.9. VACUNAS Y VACUNACIÓN	27
4.10. ONE HEALTH	30
4.10.1. Concepto	30
4.10.2. One Health y MPX	32
5. CONCLUSIONES	36
6. BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

Introducción: La viruela del mono o viruela símica (monkeypox, MPX) es una enfermedad de origen zoonótico, hasta ahora endémica en algunos países africanos que había estado causando brotes cada vez más frecuentes y numerosos. En el año 2022 ha aumentado enormemente el interés por esta enfermedad infecciosa al aparecer como una enfermedad emergente, con cambios en su presentación. Así, desde mayo de 2022 se comenzó a registrar un aumento exponencial de casos fuera de las zonas endémicas, con cadenas de transmisión comunitarias nunca antes vistas, lo que llevó a la OMS a declarar una emergencia de salud pública internacional. Ante la importancia que para la salud humana global tienen los retos zoonóticos emergentes como el MPX, la comunidad científica busca maneras eficaces de entender las causas por las cuales ocurren estos cambios, y el enfoque One Health parece actualmente la forma más eficaz de afrontar dichos retos, cada vez más frecuentes. **Material y métodos:** Para realizar la revisión se recurrió al motor de búsqueda PubMed de la base de datos Medline, además de las principales agencias de salud pública mundiales, como la OMS, ECDC, CDC y el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. **Resultados:** Se ha llevado a cabo un extenso repaso de las características del virus y de la enfermedad causada por este. Se hace hincapié en los cambios sufridos por el virus en la transmisibilidad y manifestación clínica que han dado lugar al brote pandémico de 2022. Además, se revisan los posibles tratamientos y métodos de prevención, especialmente vacunas. Por último, se analiza como el enfoque One Health puede ayudar a prevenir futuros brotes en las zonas endémicas y así evitar su propagación al resto del mundo. **Conclusiones:** Tras la revisión bibliográfica realizada se ha concluido que el conocimiento acerca de esta enfermedad es aún escaso, especialmente en lo referente a la transmisión y sus posibles reservorios. En cuanto a la prevención y tratamiento, las vacunas existentes y los antivirales se han demostrado eficaces. Finalmente, el enfoque One Health se muestra como una herramienta eficaz para la lucha contra las zoonosis como el MPX por su enfoque transdisciplinario y multisectorial, como se ha demostrado en proyectos como el Afripox.

ABSTRACT

Introduction: Monkeypox (MPX) is a disease of zoonotic origin until now endemic in some African countries that had been causing more and more frequent outbreaks. During 2022, interest in this infectious disease has increased enormously as it appears as an emerging disease, changing its behavior. Thus, since May 2022 an exponential increase in cases begun to be registered outside endemic areas, with community transmission chains never seen before, which has led the WHO to declare an international public health emergency. Given the importance of emerging zoonotic challenges such as MPX for global human health, the scientific community is looking for effective ways to understand the causes of these changes, and the One Health approach currently seems the most effective way to address these challenges, more and more frequent. **Material and methods:** To carry out the review, the PubMed search engine from the Medline database was used, in addition to the main world public health agencies, such as the WHO, ECDC, CDC and the Ministry of Health of the Government of Spain. **Results:** An extensive review of the characteristics of the virus and the disease caused by it has been carried out. Emphasis is placed on the changes suffered by the virus in transmissibility and clinical manifestation that have given rise to the 2022 pandemic outbreak. In addition, possible treatments and prevention methods are reviewed, especially vaccines. Finally, it analyzes how the One Health approach can help prevent future outbreaks in endemic areas and thus prevent their spread to the rest of the world. **Conclusions:** After the bibliographical review carried out, it has been concluded that knowledge about this disease is still scarce, which produces a significant lack of knowledge that reduces the ability to fight against its spread, especially with regard to transmission and its possible reservoirs. In terms of prevention and treatment, existing vaccines and antivirals have been shown to be effective, preventing most serious complications and have slowed their spread in risk groups. Finally, the One Health approach is shown to be an effective tool for the fight against zoonoses due to its transdisciplinary and multisectorial approach, as has been demonstrated in projects such as Afripox.

ABREVIATURAS

CDC: Centers for Disease Control

ECDC: European Centers for Disease Control

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

Mpox: Monkeypox en inglés

MPX: Viruela del mono o viruela símica (monkeypox)

MPXV: Monkeypox Virus

OMS: Organización Mundial de la Salud

WHO: World Health Organization

1. INTRODUCCIÓN

Las zoonosis suponen aproximadamente un 60% de todas las infecciones que afectan a los humanos y el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes son de origen zoonótico, siendo los virus especialmente relevantes. Con el término “emergente” nos referimos a enfermedades que aparecen sobre una población en la que antes estaban ausentes o cuya incidencia o ámbito geográfico experimentan un incremento rápido (1).

La viruela símica, viruela del mono o monkeypox (MPX), Mpox en inglés, es una enfermedad de origen zoonótico, poco frecuente y endémica en algunos países africanos. El virus responsable de dicha enfermedad, denominado actualmente en inglés *Mpox (monkeypox) virus* (MPXV), pertenece a la familia *Poxviridae*.

En el año 2022 ha aumentado enormemente el interés hacia esta enfermedad infecciosa, al aparecer como una enfermedad emergente, con cambios en su comportamiento. Si se realiza una búsqueda en Pubmed desde el año 1962 hasta el año 2021 con la palabra “monkeypox” se encuentran 873 resultados. En los años 2022 y 2023 se encuentran 1064 y 786 resultados respectivamente. Esto evidencia cómo el foco de atención se ha puesto en esta enfermedad a partir de dicha situación de emergencia.

A lo largo de dicho año 2022, hemos asistido a un brote que ha afectado a muchos países de los cinco continentes, en los que dicha enfermedad no es endémica, y han aparecido numerosos casos sin relación con viajes ni con contacto con animales, como había ocurrido en otras ocasiones pasadas, habiendo existido transmisión comunitaria humano-humano fuera de las zonas endémicas (2,3).

Esto ha llevado a la declaración de la emergencia de salud pública de importancia internacional por parte de la Organización Mundial de la Salud (EPII). Los datos que se han ido obteniendo parecen indicar que estamos asistiendo a cambios en el comportamiento del MPXV. Entre otras posibles cuestiones nuevas que este brote ha puesto encima de la mesa se encuentran los mecanismos de transmisión y el hecho de

que se hayan producido cadenas mantenidas de transmisión comunitaria fuera de las zonas endémicas (4).

Ante la importancia que para la salud humana global tienen estos retos zoonóticos emergentes, como lo es en estos momentos el MPX, la comunidad científica busca maneras eficaces de entender las causas por las cuales ocurren estos cambios, y el enfoque One Health parece actualmente la forma más eficaz de afrontar dichos retos, cada vez más frecuentes. El enfoque One Health considera que la salud humana está profundamente interconectada con la salud de los animales y las plantas, y con la salud del medio ambiente y los ecosistemas naturales. Por lo tanto, cualquier área de la salud humana (física, mental y/o social) puede beneficiarse de la comprensión de las conexiones humanas con el mundo circundante (5). Pero sin duda, entre las áreas de trabajo en las que este enfoque es más indicado, están las enfermedades zoonóticas.

Bajo el enfoque One Health se pueden diseñar e implementar programas, políticas, legislación e investigación en el que múltiples sectores se comunican y trabajan juntos promoviendo la colaboración multisectorial y transdisciplinaria que conecta la salud humana, animal y ambiental, para lograr mejores resultados de salud pública (5–7). La **Figura 1** muestra una representación del concepto One Health.

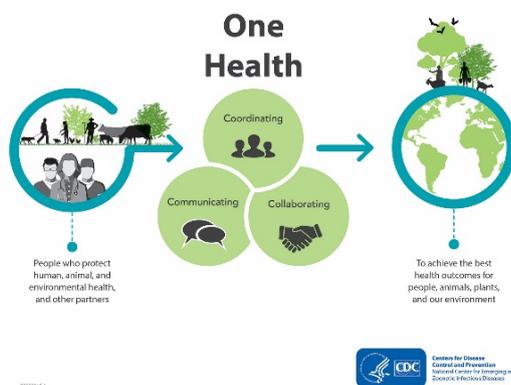


Figura 1. Descripción conceptual del enfoque One Health. Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. (CDC). Tomado de: <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html> (visitado en marzo de 2023).

2. OBJETIVOS

1. Realizar una actualización del conocimiento acerca de la viruela del mono y de su agente etiológico.
2. Identificar las características diferenciales del brote actual y las herramientas para su control.
3. Revisar las aportaciones del enfoque One Health al conocimiento de esta zoonosis.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la selección de artículos se han realizado varias búsquedas en la base de datos Medline, la cual alberga revistas y artículos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, a través del motor de búsqueda Pubmed. En dichas búsquedas se han empleado términos MeSH y el sistema de operadores booleanos.

La primera búsqueda ha sido con el término “monkeypox”[MeSH Terms], sin límite de fechas e incluyendo inglés y castellano como idiomas aceptables. A 12 de enero de 2023 dio como resultado 1.420 artículos, de los cuales se seleccionaron los 20 primeros.

La segunda búsqueda consistió en los términos (“monkeypox”[MeSH Terms]) AND (“diagnosis”[MeSH Terms]), incluyendo artículos en castellano e inglés y con una fecha de publicación posterior al año 2000. A 13 de enero de 2023 dio como resultado 97 artículos, de los cuales se tuvieron en cuenta los 20 primeros.

La tercera búsqueda fue con los términos MsSH ("Monkeypox"[Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh]), incluyendo artículos de revisión publicados después de 2015 en castellano e inglés. Como resultado, a 25 de enero de 2023 surgieron 27 artículos de los cuales se tuvieron en cuenta los 20 primeros.

La cuarta búsqueda en el motor consistió en los términos ("Monkeypox"[Mesh]) AND "One Health"[Mesh] que, sin filtros dio como resultado 3 artículos a 15 de febrero de 2023 pero de los cuales solo se usaron 2 al ser el tercero irrelevante para esta cuestión.

Finalmente, la última búsqueda consistió en los términos ("Monkeypox"[Mesh] AND MVA-BN AND effectiveness), la cual dio como resultado 3 artículos.

Tras revisar todos los resultados y eliminar los artículos repetidos en las distintas búsquedas se contaron un total de 45.

Finalmente se han utilizado como fuentes de información de salud pública las bases de datos provenientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, disponibles en las páginas web de esos organismos.

4. RESULTADOS

4.1. HISTORIA.

El virus de la viruela del mono (MPXV) fue aislado por primera vez en 1958 como agente causante de sendos brotes infecciosos de sarpullidos pustulosos parecidos a los de la viruela humana en dos cohortes de monos transportados en barco desde Singapur a Dinamarca. La enfermedad afectó al 20-30% de la cohorte, aunque la mortalidad no fue relevante y se catalogó como no fatal. En un primer momento se asoció dicho brote al propio virus de la viruela humana, sin embargo, con las primitivas técnicas de identificación de la época, se llegó a la certeza de que, si bien estaba estrechamente relacionado con el virus de la viruela humana y el virus vaccina, se trataba de un virus distinto. Durante la siguiente década se detectaron numerosos brotes en primates no humanos en cautividad en Europa y EE.UU. (8,9).

El primer caso de viruela del mono en humanos fue detectado en el año 1970 en Zaire, la actual República Democrática del Congo, concretamente en un niño de nueve meses residente en una región sin ningún caso reportado de viruela humana desde hacía dos años, resultado de las primeras campañas de erradicación de la viruela en África por parte de la OMS. Desde entonces se han notificado casos de MPX en humanos en 11 países del continente africano: Benin, Côte d'Ivoire, República Centroafricana, Sudán del Sur, República del Congo, República Democrática del Congo, Gabón, Camerún, Nigeria, Sierra Leona y Liberia. Además, la literatura demuestra una tendencia alcista en la frecuencia de dichos brotes en el periodo 1980-2013, previos a la emergencia sanitaria que estamos viviendo (10-13) . Así, se ha encontrado un aumento importante

del riesgo de sufrir viruela del mono en la República Democrática del Congo, al comparar los años 19870 con el periodo 2007-2008 (0,72/10000 en los años 1980 frente a 14,42/10.000 en el periodo 2007-2008). Este incremento del riesgo se ha encontrado asociado al hecho de vivir en zonas boscosas, ser varón, la edad < de 15 años y no tener vacunación previa frente a la viruela (14).

El primer brote de MPXV en humanos detectado fuera de África se produjo en 2003 en EE.UU. y fue originado por unos perros de la pradera infectados que habían sido almacenados durante su importación con roedores provenientes de Gana. Desde entonces, se han ido detectando casos esporádicos en zonas no endémicas, pero siempre han sido importados, por contacto estrecho con un caso importado o por contacto con animales, lo que dejaba un corto recorrido para la expansión de dichos brotes (9).

Entre 2017 y 2018 hubo uno de los brotes más importantes hasta la fecha en Nigeria con 200 casos confirmados. Durante este brote nigeriano que se inició en 2017, el virus alcanzó zonas urbanas, desde donde le ha sido más fácil alcanzar otros terceros países, como fueron Israel y Reino Unido y posteriormente en EE.UU. Este brote en África dura aún, habiéndose confirmado 215 casos de 500 casos declarados (15).

En la **Figura 2** se resumen algunos de los principales hitos en la historia de esta enfermedad.

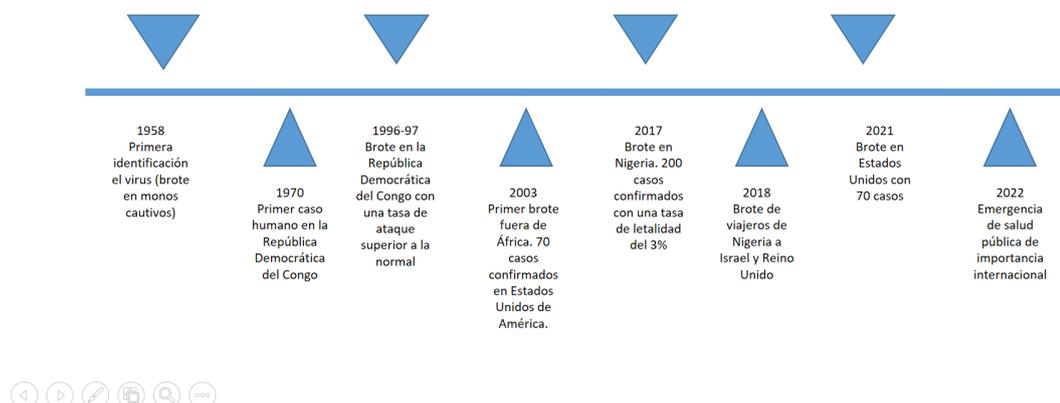


Figura 2. Algunos hitos en la historia del monkeypox.

4.2. CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO (MPXV)

El agente etiológico de la viruela símica o viruela del mono, es un virus perteneciente al género *Orthopoxvirus* (familia *Poxviridae*). Dentro de dicho género también se encuentran, entre otros, el virus de la viruela bovina, el virus de la viruela humana (declarada erradicada por la OMS en 1980 (16) y el de la vaccinia (utilizado para la vacunación de la población mundial contra la viruela), así como el virus del molusco contagioso. Todos los virus de esta familia tienen reservorios animales conocidos, salvo el de la viruela humana y del molusco contagioso, que solo tienen reservorio humano.

El virus de la viruela humana ha sido hasta el momento sin duda el más relevante, con epidemias devastadoras, pudiendo ser erradicado en 1979 gracias a los esfuerzos realizados por la OMS, intensificados a partir de 1967, para la vacunación de la población mundial, al tiempo que se establecieron estrictos protocolos de vigilancia y notificación de los casos. En la **Figura 3** puede verse la evolución de los casos registrados de viruela humana en el mundo.

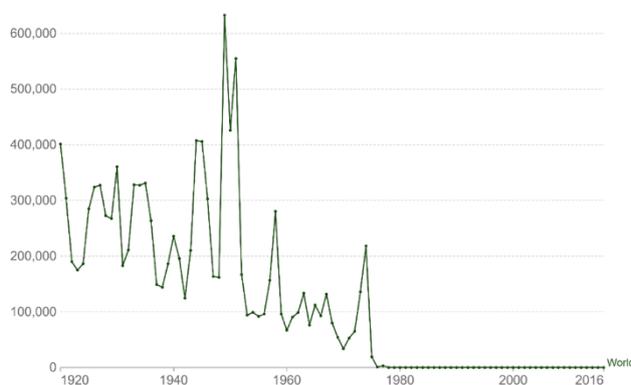


Figura 3. Número global de casos registrados de viruela humana. Tomado de: <https://ourworldindata.org/grapher/global-smallpox-cases> (visitado en Marzo de 2023)

Según las evidencias, la vacuna contra la viruela ha estado proporcionando también protección contra el MPX (4,17,18). Sin embargo, han transcurrido más de 40 años desde que dicha vacuna ya no se emplea, y, como se ha dicho, en estos últimos tiempos

estamos asistiendo a un mantenido incremento de los casos de MPX. En la **Tabla 1** se recogen algunas características de ambos virus.

Tabla 1. Algunas características diferenciales entre la viruela y la viruela del mono o viruela símica.

	Viruela humana	Viruela del mono o viruela símica
Reservorio	Humanos	Animales
Transmisión	Humano-Humano	Animal-humano (y entre humanos esporádicamente)
Distribución geográfica	Global	Endémica en África central y occidental
Situación epidemiológica	Erradicada	Brotos. ¿En expansión?
Mortalidad	30%	3%-11%
Vacunas	Si. Campaña vacunal exitosa.	No existen vacunas específicas.

La **Figura 4** muestra un esquema del virus MPXV. Es un virus grande, ovalado, con simetría compleja. Se trata de un virus de DNA con envoltura. Al microscopio, se aprecian en su superficie unas estructuras tubulares. A pesar de que el MPXV es un virus de ADN, pasa su ciclo de vida completo en el citoplasma de las células infectadas. Por tanto, el virus debe incorporar las polimerasas necesarias para sintetizar RNA mensajero y para hacer las copias del DNA genómico.

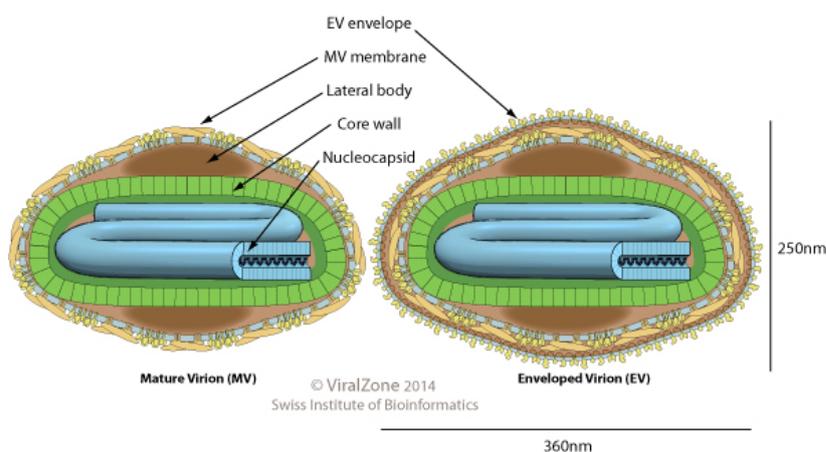


Figura 4. Dibujo esquemático de un virión de la familia *Poxviridae*, sección transversal sin y con envoltura. Tomado de: ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics, <https://viralzone.expasy.org/>

Las técnicas moleculares, cada día más avanzadas, permiten secuenciar el genoma del virus y comparar diferentes cepas, así como estudiar la semejanza entre las proteínas expresadas. Con estas técnicas de secuenciación y comparación de los genomas pueden determinarse las mutaciones y otros cambios que van apareciendo en la evolución filogenética. Las ganancias/pérdidas de genes juegan un papel relevante por ejemplo en la determinación del rango de especie y también en otros aspectos como la persistencia viral o los mecanismos de evasión de la respuesta inmune del huésped. También las técnicas moleculares permiten estudiar el papel de los distintos genes, en particular en la virulencia de las cepas. Gracias a las técnicas de secuenciación del genoma se puede trazar también el origen y circulación de las cepas y determinar si por ejemplo en un brote, se ha producido una sola introducción del virus o varias. (19).

El genoma del MPXV está formado por ADN lineal de doble cadena ~197 kb, con 190 o más marcos de lectura abiertos (ORF) que presentan un 99% de homología con otros Orthopoxvirus. El genoma codifica más de 200 proteínas, de las que 90 o más están implicadas en la replicación viral. En la región central del genoma del MPXV están ubicados algunos genes comunes con otros Orthopoxvirus, mientras que los genes más específicos del MPXV se encuentran en los extremos terminales 5' y 3' (**Figura 5**). Aunque se desconocen las funciones de muchas proteínas codificadas, se han identificado algunas con funciones como la entrada a la célula, la regulación de la vía intracelular o la interferencia con las moléculas inmunitarias del huésped. Por ejemplo, el complejo de fusión de entrada (EFC), que contiene proteínas como A16L, A21L, G3L y O3L, esencial para la fusión de membranas y la entrada de MPXV y otros Orthopoxvirus. En particular, la proteína de virulencia (codificada por el ortólogo BR-203) podría inhibir la apoptosis de la célula huésped para facilitar la replicación viral, y la proteína de unión a interleucina-1 β (IL-1 β) (codificada por ortólogo BR-209) podría prevenir la unión de IL-1 β con su receptor. para suprimir la proliferación de linfocitos y sus efectos inmunológicos. Además, la proteína de control del complemento (codificada por el ortólogo COP-C3L) podría inhibir las reacciones en cascada del complemento para defender la inmunidad innata, y otra proteína, el inhibidor de las células asesinas naturales (NK) secretadas, actuó como un antagonista competitivo de NKG2D para inhibir la destrucción de las células NK (20).

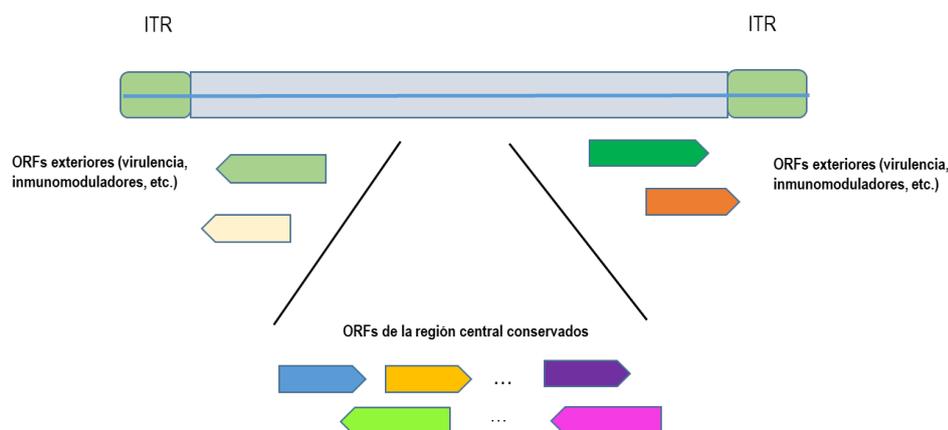


Figura 5. Esquema del genoma de los poxvirus. Doble cadena de DNA de 197 kb. ITR: secuencias invertidas de repetición. ORF: marcos de lectura abiertos.

Como se ha dicho, este virus es endémico en zonas de selva tropical de África central y occidental y, esporádicamente, se ha exportado a otras regiones. En los brotes ocurridos en África, se observaron diferencias importantes en la mortalidad, entre un 3% y un 11%, que se atribuyeron al distinto subtipo o cepa de virus. En un estudio con primates no humanos, los monos cynomolgus fueron expuestos a una dosis alta o baja de dos cepas de MPXV originarias de África central y de África occidental, respectivamente. Todos los monos murieron cuando se les expuso a la dosis alta de la cepa centroafricana y mostraron una morbilidad alta con ambas dosis. Sin embargo, todos los monos expuestos a la cepa de África Occidental sobrevivieron y tuvieron poca morbilidad después de la exposición con ambas dosis. Así, se han definido históricamente dos clados, el de África Occidental y el de África Central, cuya distribución en África puede verse en la **Figura 6** (19).

El brote de MPX que ocurrió en los EE.UU. en 2003, proporcionó un respaldo adicional de que la cepa occidental era menos virulenta (9). Este brote fue el resultado de la importación accidental de animales que estaban infectados con la cepa de África Occidental. Los casos en los EE. UU. no resultaron en muertes y, en general, tenían síntomas menos graves en comparación con los casos de viruela del mono que se habían observado en los brotes recientes en África Central (9). La comparación que se hizo entre una cepa de África Central (ZAI-96) y tres cepas de África Occidental

(SL-V70, COP-58 y WRAIR-61) realizada por Chen et al. reveló una diferencia de nucleótidos de 0,55-0,56% (21)

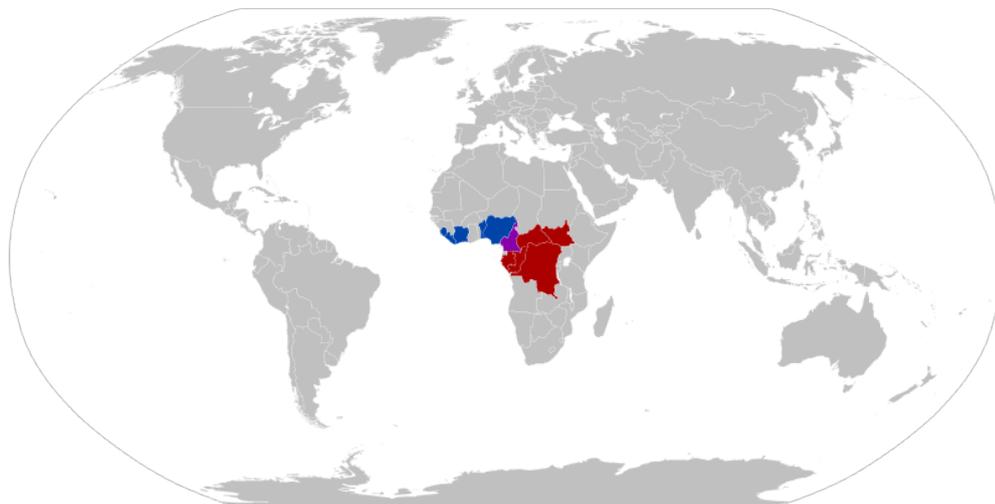


Figura 6. Distribución geográfica del MPX endémico por clados. Azul: Clado África occidental. Rojo: Clado África Central. Morado: Ambos clados. Tomado de: ArcMachaon, Public domain, via Wikimedia Commons https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Monkeypox_endemic_countries_map.svg (Visitado en Febrero de 2023)

Un análisis adicional de Chen et al. de las cepas de ambos orígenes, señaló que se podía deducir que la cepa de África central tiene 173 genes únicos funcionales, mientras que la cepa de África occidental tiene 171 genes únicos. Comparten 170 ortólogos y, a nivel de proteínas, son idénticos en un 99,4 %. Además, no hubo diferencias significativas en las secuencias reguladoras de la transcripción entre los dos genomas (21). Además, teniendo en cuenta la existencia de dicha diferencia de virulencia entre las dos cepas, autores examinaron los 56 genes relacionados con la virulencia, 53 de los cuales pueden encontrarse en ambas cepas. Las diferencias más significativas entre las dos cepas están en los ortólogos de BR-203, BR-209 y COP-C3L. Likos et al. informaron de un conjunto similar de genes como candidatos que explican la diferencia de virulencia entre las dos cepas (22).

Recientemente, a la luz de los datos obtenidos con la secuenciación de genomas en el contexto del brote de 2022, se ha propuesto una nueva clasificación filogenética con tres clados y una nueva nomenclatura (23).

4.3. TRANSMISIÓN Y RESERVORIO

Falta todavía mucha información al respecto de los reservorios y mecanismos de transmisión. En la **Figura 7** se resume el conocimiento actual sobre la historia natural de la enfermedad. Si bien en un primer momento, la viruela del mono fue catalogada como una enfermedad zoonótica cuyo reservorio natural eran los primates no humanos, no se ha podido demostrar que el mono sea el reservorio principal del MPXV y actualmente se considera que estos animales son huéspedes de la enfermedad, al igual que los humanos. Se han realizado estudios serológicos como el de Jeffrey B. Doty et al. (24), en el cual se analizaron más de 350 mamíferos salvajes y cuyos resultados mostraron que, en efecto, el virus entra en contacto con los primates, pero estos no actúan como reservorios ni son los vectores más relevantes epidemiológicamente. Asimismo, los resultados apoyaron lo sugerido por estudios anteriores y es que las ardillas del género *Cricetomys* y *Graphiurus* están implicadas en el ciclo natural del MPXV. No obstante, los métodos serológicos utilizados en este tipo de estudios no permiten distinguir el MPXV de otros virus del género *Orthopoxvirus* por lo que, si bien es cierto que en estas zonas endémicas no existe constancia de otro virus del mismo género, no se puede afirmar con seguridad que los anticuerpos detectados sean anti-MPXV. Esta dificultad en las técnicas serológicas se suma a la dificultad de las técnicas de aislamiento, ya que solo se ha conseguido aislar dicho virus a partir de un animal en dos ocasiones. En primer lugar, en un roedor del género *Funisciurus* y en segundo lugar en un mangabey gris (*Cercocebus atys*). Ambos animales presentaban evidentes signos físicos de la enfermedad. Finalmente, este estudio evidenció también que los animales domésticos no eran el origen de ningún brote estudiado, al no presentar positividad en las muestras serológicas, por lo que se deduce que no son vectores de importancia (4,17,24).

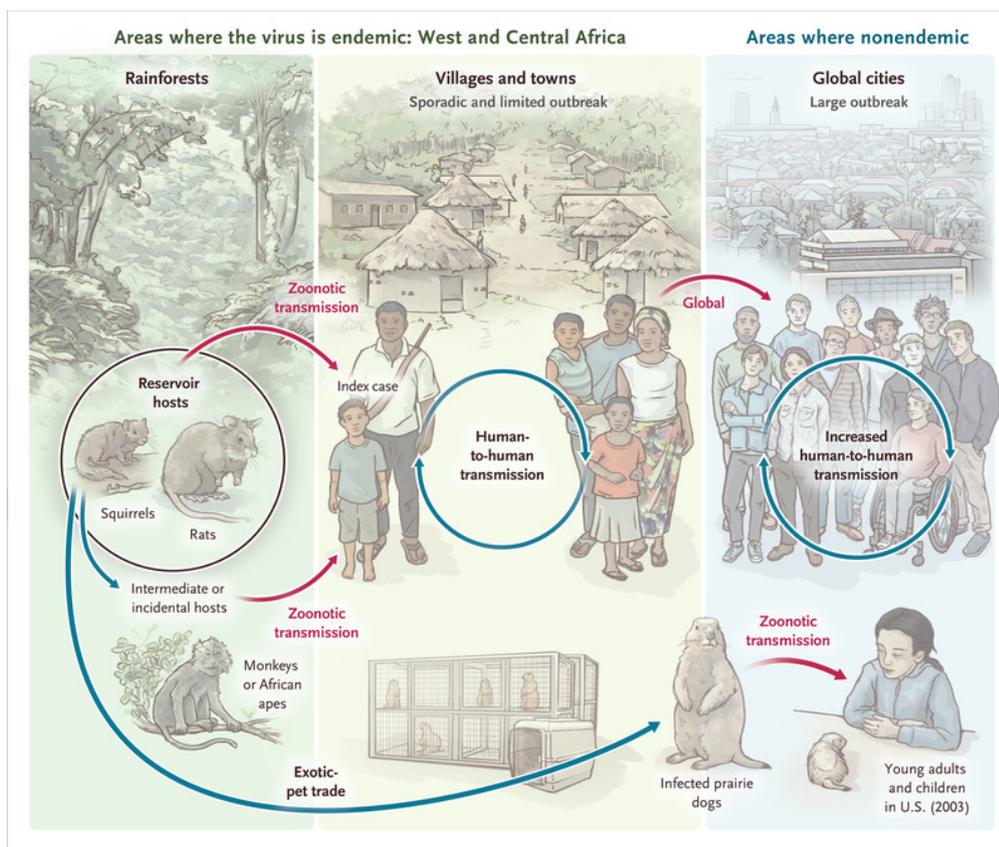


Figura 7. Historia Natural del MPXV. Tomado de: Gessain, A., Nakoune, E., & Yazdanpanah, Y. (2022). Monkeypox. *New England Journal of Medicine*, 387(19), 1783–1793. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2208860> (Visitado en febrero de 2023).

El modo de transmisión exacto de la enfermedad desde un animal al hombre tampoco es completamente conocido. Se asume que se produce con el contacto directo (arañazo, mordisco...) o indirecto con animales infectados por el MPXV y que la entrada del virus al cuerpo se realiza a través de la piel dañada, mucosas o tracto respiratorio.

En cuanto a la transmisión humano-humano, hasta el estallido del brote actual, ante el hallazgo del virus en las vías respiratorias altas de personas contagiadas, se apuntaba hacia las gotitas respiratorias en contactos prolongados cara a cara como el principal medio, especialmente en la transmisión nosocomial. También han sido mecanismos de transmisión persona-persona reconocidos, el contacto directo con lesiones de piel y/o mucosas de una persona enferma y el contacto con superficies contaminadas. (11,25,26).

A este respecto, se ha comprobado en el brote actual que el virus puede mantenerse en superficies domesticas durante por lo menos 15 días después de contaminarse, aunque los procesos comunes de desinfección pueden acabar con el mismo si son llevados a cabo correctamente. Además, los datos muestran que los contagios debido a este modo de transmisión son escasos, por lo que se considera una vía de transmisión poco común (7).

4.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De acuerdo con las descripciones publicadas hasta el año 2022, el periodo de incubación es relativamente largo. Puede variar entre 5 y 21 días, siendo de 6 a 13 lo más frecuente. La edad media del paciente ha ido subiendo desde la década de los 70, cuando se daba mayormente en niños hasta la emergencia actual, la cual se sitúa en 36 años. Suele presentar una fase prodrómica inespecífica que puede durar hasta 5 días. Dicha fase se caracteriza por la presencia de fiebre, mialgia, dolor de cabeza, letargia y linfadenopatías uni o bilaterales, ya sean cervicales axilares o inguinales (15,25,26).

Tras esta primera fase se desarrolla el característico sarpullido o rash cutáneo, que se prolongará de 2 a 4 semanas. La erupción de la piel generalmente aparece primero en la cara, pero también puede aparecer primero en los antebrazos o en alguna otra parte del cuerpo. Es de destacar que en el brote de Nigeria de 2017 ya mencionado, ya se pudo observar que una de las zonas del cuerpo más afectadas por la erupción era la zona genital (68% de los casos), después de las piernas (91%), tronco (80%), brazos (79%), palmas de las manos y de los pies (69%) (15).

En general, al igual que con la viruela, las lesiones se desarrollan más o menos simultáneamente y evolucionaron juntas en la misma región del cuerpo, al mismo ritmo a través de etapas de máculas, pápulas, vesículas y pústulas antes de umbilicarse, secarse y descamarse. El número de lesiones puede variar de unos pocos a varios miles. En la mayoría de los pacientes, el grado de fiebre, la gravedad de los síntomas y la duración de la enfermedad es proporcional a la densidad de las lesiones (**Figura 8**).

La mayoría de las lesiones cutáneas tienen un diámetro de 0,5 cm o menos, pero ocasionalmente se observan lesiones de hasta 1cm de diámetro. Las lesiones más

pequeñas generalmente ocurren en sujetos vacunados. Además, se pueden objetivar lesiones en las membranas mucosas, como un exantema en la cavidad oral, que a veces evoluciona rápidamente para producir lesiones dolorosas.



Figura 8. Progresión cronológica de las lesiones dermatológicas producidas por la infección del MPXV. Tomado de: United Kingdom Health Security Agency. (Visitado en febrero de 2023).

Además de las lesiones epiteliales, muchos pacientes se suelen quejar de dolores de garganta y a nivel ocular de conjuntivitis y un edema palpebral que no son especialmente comunes, sin embargo, causan una angustia considerable pero temporal a los pacientes afectados. En la **Figura 13** se recogen esquemáticamente algunos de los síntomas principales.

La infección por MPXV suele ser autolimitada y el paciente se recupera en varias semanas, aunque en algunos casos puede presentarse de forma grave, con diversas complicaciones. La aparición de complicaciones no es común y los colectivos con un mayor riesgo de desarrollarlas son los no vacunados contra la viruela (25,26), en España nacidos a partir de 1978, inmunodeprimidos y otros pacientes crónicos. Dichas complicaciones pueden ser infecciones secundarias, encefalitis, bronconeumonías, sepsis y pérdida de visión si las corneas se ven afectadas.

En cuanto a la mortalidad, depende de muchos factores, como el huésped, el clado del virus, el estado de vacunación o el acceso a servicios sanitarios. Sin embargo, la

mortalidad nunca ha superado el 11% en ninguno de los brotes estudiados hasta la fecha. En una serie de 282 casos estudiados en la República Democrática del Congo realizada por Jezek Z et al. (27) se observó como la mortalidad alcanzaba un 11% en la población no vacunada, la más alta hasta la fecha, en contraposición con la nula mortalidad de la población vacunada contra la viruela.

4.5. DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta las demás infecciones exantemáticas, como puedan ser la varicela o el sarampión. La característica clínica más útil para diferenciar la viruela del mono de las demás es la linfadenopatía que surge en la fase prodrómica. Sin embargo, la confirmación siempre debe llegar mediante una prueba de laboratorio (28).

Los métodos de laboratorio disponibles para la detección del MPXV incluyen el aislamiento viral, diagnóstico molecular, la inmunohistoquímica tisular, serología y microscopía electrónica.

Las pruebas moleculares son numerosas y la más extendida en la práctica es la RT-PCR. La PCR en tiempo real (RT-PCR) de muestras obtenidas a partir de lesiones de piel, garganta, sangre y orina se puede utilizar para el diagnóstico de MPX con buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, estas pruebas son caras y requieren equipamiento especializado, por lo que no constituyen herramientas útiles para el control epidemiológico en países con sistemas sanitarios menos desarrollados. Estos países resultan ser zonas endémicas de la propia enfermedad, lo que sugiere un infra diagnóstico de la misma que ha podido alterar los registros epidemiológicos y minimizar el alcance real de la infección.

Las IgG e IgM específicas contra el MPXV pueden detectarse mediante la técnica ELISA después de entre 5 y 8 días desde el inicio de la infección. Sin embargo, las inmunoglobulinas son específicas de género y no diferencian entre los diversos virus de la viruela. La IgG también puede ser positiva debido a una exposición anterior a la vacunación contra la viruela por lo que la IgM es más específica que la IgG (18,29).

4.6. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL BROTE ACTUAL

4.6.1. Epidemiología

Bajo los criterios fijados por la OMS, la confirmación de un caso de monkeypox en un país no endémico se considera un brote.

Desde el 1 de enero de 2022, se han notificado casos de viruela del mono a la OMS en 110 estados a lo largo de las 6 regiones de la OMS. Hasta el 1 de febrero de 2023 se han confirmado 86.231 casos por laboratorio y 1.551 casos probables, además de 75 muertes (2). Desde el 13 de mayo de 2022, la mayoría de estos casos se han notificado en países sin transmisión previamente documentada del virus (a 2 de febrero de 2023, 84.858 casos en países no endémicos y 1.373 en zonas en las que históricamente ha estado presente el MPX (2,30). En la **Figura 9** se muestra la curva epidémica del brote a lo largo del tiempo en las diferentes regiones de la OMS. En la **Figura 10** se ve la distribución por zonas geográficas de los casos notificados.

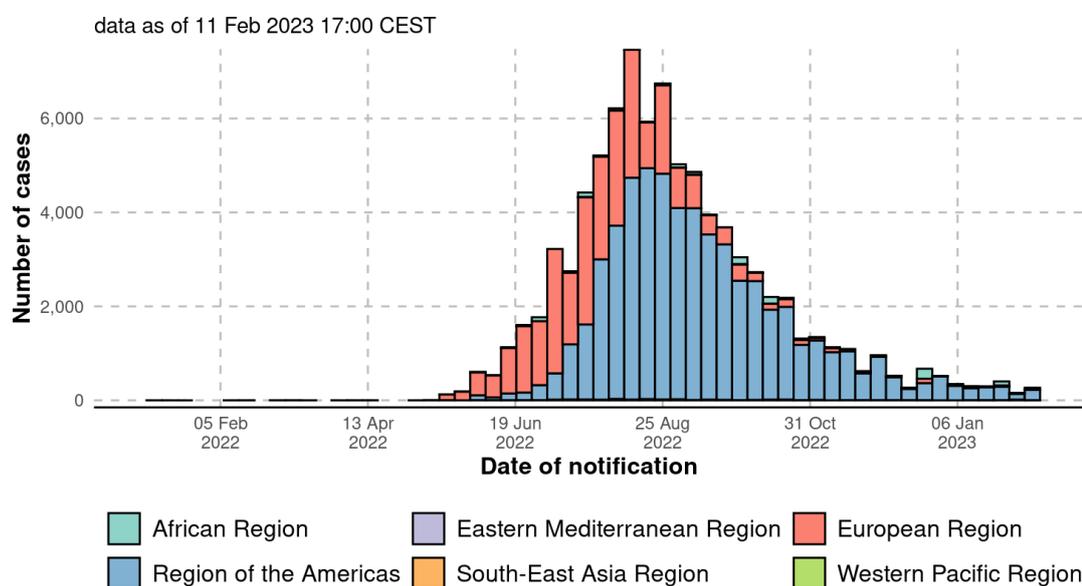


Figura 9. Curva epidémica de los casos reportados hasta el 19 de febrero de 2023. Tomado de: OMS (visitado en febrero de 2023). Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/

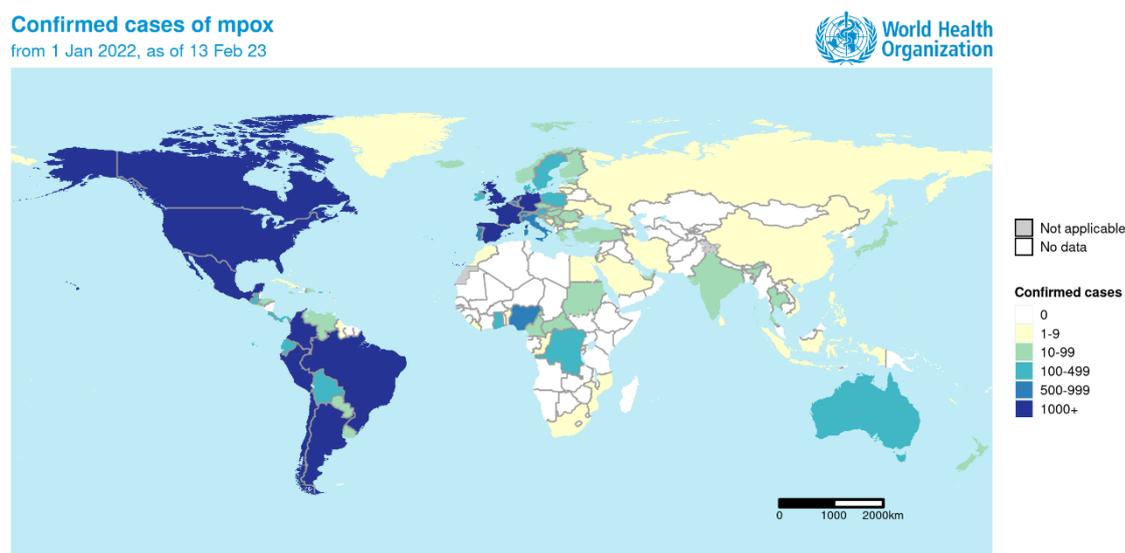


Figura 10. Casos confirmados de MPX de 1/01/2022 al 13/02/2023. Tomado de: OMS (visitado en febrero de 2023)

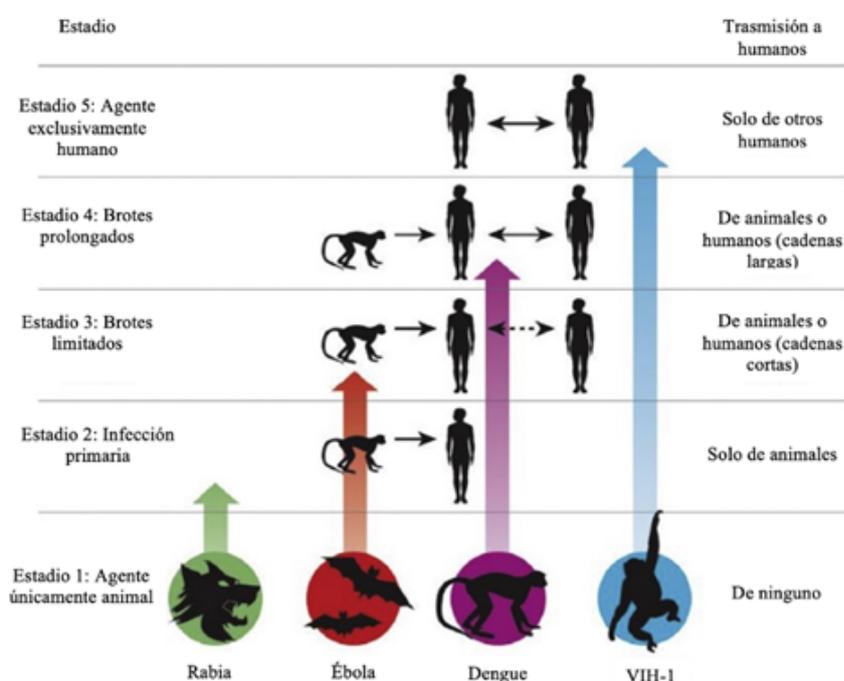
Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/

En el caso de Europa, el ECDC ha confirmado hasta febrero de 2023 un total de 25.745 caso en 29 países de la Unión Europea y el Área Económica Europea, los cuales representan un 29,7% del total de casos mundiales reportados a la OMS. España se encuentra entre los países no endémicos más afectados con 7.498 casos confirmados a 27 de diciembre de 2022, siendo líder en Europa y tercero en el ranking mundial, solamente por detrás de Brasil, con 10.825 y EE.UU. con 29.987 (30). La mayor parte de los casos de este brote han ocurrido en hombres que tienen sexo con hombres y la mayoría de los casos la edad ha estado entre los 30 y los 40 años. En España de los 7498 casos confirmados 7332 eran hombres. De los 5607 casos con información disponible el 95,7% eran hombres que tienen sexo con hombres (31). En Europa el 98% de los casos notificados y confirmados han sido hombres, de los cuales el 96% pertenecen al colectivo de HSH (30).

Como se ha dicho, es la primera vez que se notifican casos y cadenas sostenidas de transmisión en países sin vínculos epidemiológicos directos o inmediatos con áreas de África occidental o central. En otras palabras, muchos países no endémicos han visto como se pasaba de casos importados o relacionados epidemiológicamente con las zonas endémicas, a una transmisión comunitaria (32,33). Por otro lado, esta aparición

inesperada de la viruela del mono en varias regiones en ausencia de vínculos epidemiológicos con áreas de África occidental y central, ha hecho pensar a algunos que puede haber habido una transmisión no detectada durante un periodo indeterminado de tiempo (30). Esta nueva situación hace pensar que el virus se está adaptando a un nuevo estadio de transmisibilidad. La **Figura 11** tomada de Dunavan et al. (34) muestra estos diferentes estadios en que se puede encontrar un patógeno zoonótico de acuerdo a su capacidad de saltar de especie y de adaptación al hombre.

Figura. 11. Los 5 diferentes estadios por los cuales los patógenos animales pueden evolucionar hasta producir



enfermedades exclusivamente humanas. Tomado de: Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature* [Internet]. 2007;447(7142):279–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05775>

Los estudios moleculares de secuenciación de genomas han demostrado que el virus que ha provocado este brote fuera de África tiene origen en la variante o clado occidental de MPXV. Y la secuenciación de diversos aislamientos del virus sugiere que el brote ha tenido un único origen Europa. No así en EE.UU. (35).

Como se ha dicho, los estudios genéticos que se realizado a raíz del brote de 2022 han puesto en cuestión la clasificación tradicional en dos clados, (África Central y África Occidental), proponiéndose recientemente otra clasificación filogenética y otra nomenclatura (23). En esta nueva clasificación se distinguen actualmente tres clados

(I, IIa y IIb). El clado I se corresponde con el anterior clado de África Central y el IIa y IIb provienen del anterior clado de África Occidental. Las cepas causantes de este brote pertenecen al clado denominado IIb, (linaje B.1). A este mismo linaje pertenecen aislamientos procedentes de muestras humanas de 2017-2018-2019. A este linaje B.1 se le ha atribuido una letalidad $< 0,1\%$. En la **Figura 12** se esquematiza dicha clasificación filogenética propuesta recientemente.

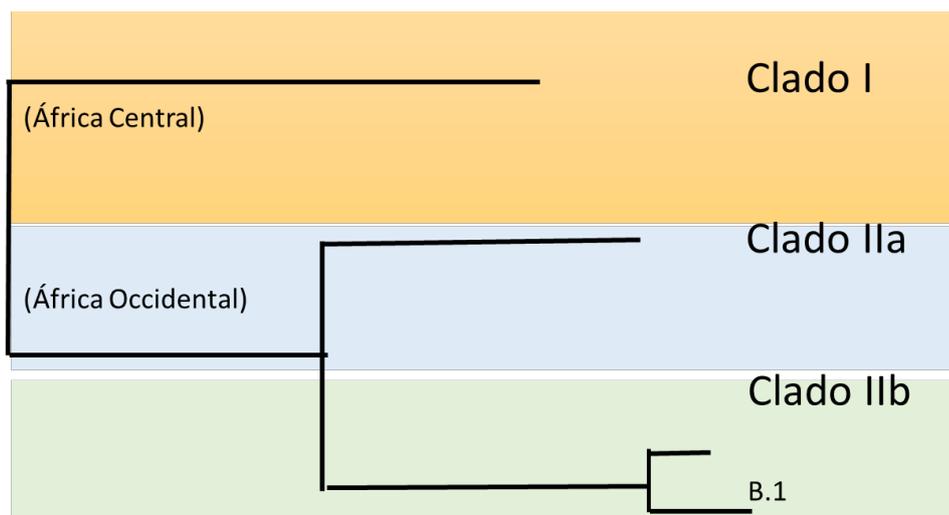


Figura 12. Esquema de la clasificación filogenética propuesta. Adaptado de Happi Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. PLoS Biol. 2022;20(8):1–6.

Algunos proponen que el brote actual (linaje B.1) puede representar la circulación y evolución continua de un linaje previo (A.1) importado desde Nigeria (brote 2017-18) a Israel, Reino Unido y Singapur. Se ha observado una evolución acelerada por acumulación de mutaciones puntuales. En dichas mutaciones se cree que juega un papel importante la enzima humana APOBEC3 que forma parte de nuestros mecanismos de defensa antivirales innatos (35).

En julio de 2022, la OMS declaró el brote actual como emergencia de salud pública de interés internacional (ESPII). Esta declaración tiene como ventajas la mejora de la coordinación, cooperación y solidaridad global en respuesta al brote, lo que redundará en una mejor protección de los grupos vulnerables y en riesgo. Ante la gravedad de los acontecimientos, la OMS emite una serie de recomendaciones revisadas

periódicamente a toda la comunidad médica, con el fin de asegurar una buena detección y trazabilidad del virus para el control epidemiológico y posteriores investigaciones de interés público (2,3,30). En diciembre de 2022, la notificación de casos tanto en España como a nivel internacional, era descendente, aunque como se ha dicho se sigue monitorizando. En la contención del brote se pueden considerar elementos clave la declaración de ESPII, el diagnóstico de los casos, el uso de las técnicas moleculares, el empleo de la vacuna y también los cambios en los comportamientos en las relaciones sexuales en el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

El Comité de Emergencia del IHR (International Health Regulations) sobre el brote internacional de la viruela símica celebró su tercera reunión el 20 de octubre de 2022 y determinó que este brote continúa constituyendo una emergencia de salud pública de interés internacional. Actualmente la OMS evalúa el riesgo global como Moderado. A nivel regional, se evalúa el riesgo en la Región de las Américas como Alto y como Moderado en la Región de África, la Región del Mediterráneo Oriental, la Región de Europa y la Región de Asia Sudoriental. El riesgo en la Región del Pacífico Occidental se evalúa como Bajo (2).

Ante el descenso continuado de casos, también el ECDC evalúa el Europa el riesgo para el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), como moderado y bajo para la población general (2,30).

Hasta el brote actual no se tenía noticia de que fuera de las zonas endémicas, la transmisión entre humanos, comunitaria, pudiera mantenerse durante largos periodos de tiempo. Sin embargo, las cadenas de transmisión más largas documentadas en la comunidad han aumentado de 6 a 9 infecciones secundarias sucesivas, lo que probablemente está indicando un descenso en los niveles de protección. Se han considerado como colectivos vulnerables niños, mujeres embarazadas y personas inmunocomprometidas, prestando especial atención a personas infectadas por VIH debido a las prácticas sexuales de riesgo que suelen llevar aparejadas (2,30,36,37).

En lo que respecta al mecanismo de transmisión, en el brote actual, aunque los estudios de laboratorio muestran la presencia del virus en la garganta, lo que haría presumir

transmisión por gotas o aire, no hay ninguna evidencia definitiva de este mecanismo de transmisión. Como se ha destacado anteriormente, el brote actual de monkeypox ha afectado principalmente a hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, que informaron haber tenido relaciones sexuales recientemente con una o varias parejas. Así, a pesar de no haber podido comprobarse empíricamente, en la actual situación epidémica, todos los datos estadísticos recogidos evidencian que la vía de transmisión entre humanos culpable de su expansión ha sido fundamentalmente el contacto sexual. En la revisión sistemática realizada por Darwin A. León-Figueroa et al. (37) que recopila estudios de casos comprendidos entre el 1 de enero y el 18 de agosto de 2022, de 4.222 casos registrados, 3.479 fueron hombres que habían tenido relaciones sexuales con otros hombres (HSH). Actualmente no hay ninguna señal que sugiera una transmisión sostenida que no involucre dichas redes más allá de casos esporádicos sin relevancia epidemiológica ni clínica.

Pero, además, el MPXV es altamente prevalente en las muestras seminales de los pacientes diagnosticados de MPX, lo que reforzaría la relevancia de dicho mecanismo de transmisión, aunque no se muestra concluyente, ya que no se ha conseguido comprobar si las muestras son realmente infectivas y es que la mera presencia del virus no implica infectividad (32).

Existe una fuerte controversia sobre si esta infección debe ser incluida como una infección de transmisión sexual más. Otros virus como el del Ébola también pueden transmitirse por las secreciones genitales y sin embargo no son considerados infecciones de transmisión sexual. En la práctica, sin embargo, la tendencia es a tratarla como tal, por ejemplo, con la indicación de buscar ITS en sujetos con diagnóstico de MPX.

4.6.2. Síntomas clínicos

En el contexto de la actual emergencia sanitaria, la presentación clínica de los casos transmitidos presumiblemente por vía sexual presenta características no incluidas en las definiciones internacionalmente aceptadas. En un estudio de 528 casos de 16 países realizado en la primera mitad de 2022 por John P. Thornhill et al.(32) se observó que un 95% de los casos presentaban lesiones cutáneas, pero las localizaciones anatómicas

más frecuentes fueron la anal y genital, a diferencia de lo que la literatura tradicional constataba. Además, el número de lesiones por paciente fue muy variable, siendo menos de 10 lo más común y con un 10% de casos presentando una única lesión, lo que dificulta su correcto diagnóstico. Las infecciones asintomáticas son posibles, aunque según los datos disponibles muy minoritarias (38). La letalidad asociada a este brote ha sido muy baja ($< 0,01\%$).

En una serie de casos publicada recientemente durante la epidemia actual, en las 23 personas con un historial claro de exposición, el período medio de incubación fue de 7 días (rango de 3 a 20 días). Las características sistémicas comunes que precedieron a la erupción incluyeron fiebre (62 %), letargo (41 %), mialgia (31 %), dolor de cabeza (27 %) y linfadenopatía (56 %). En este brote la literatura constata una incidencia menor de esta fase prodrómica, a diferencia de otros brotes anteriores (32).

El noventa y cinco por ciento de las personas presentaron una erupción; alrededor de dos tercios de ellos tenían < 10 lesiones, el 73% tenía lesiones anogenitales y el 41% tenía lesiones mucosas. Alrededor del 10% de los pacientes presentaron una única úlcera genital. A diferencia de lo que se había informado anteriormente, se observaron múltiples tipos de lesiones en algunos pacientes al mismo tiempo. El dolor anorrectal severo debido a lesiones anorrectales fue la característica de presentación en el 11,5% de los pacientes; esto tampoco no había sido informado anteriormente. Trece por ciento fueron hospitalizados. La mayoría de los ingresos fueron por manejo del dolor, reducción de la ingesta oral debido a lesiones orales, tratamiento de sobreinfecciones bacterianas y aislamiento. Tres pacientes presentaron complicaciones graves: uno epiglotitis y dos miocarditis. Todos los pacientes mejoraron y no hubo muertes (32).

De esta manera, el brote actual se caracteriza por una presentación atípica en comparación a la literatura anterior, con lesiones cutáneas en zona anogenital, a menudo menos numerosas, y también en zonas mucosas. Además, se están objetivando menos complicaciones, la mayoría localizadas en la zona anorrectal, pero una mayor tasa de hospitalizaciones, lo que se explica por el mejor desarrollo de los sistemas sanitarios en los que se están produciendo la mayoría de las infecciones.

En la **Figura 13** se recoge la frecuencia de los síntomas reportados en un estudio de la OMS sobre 36.858 pacientes.

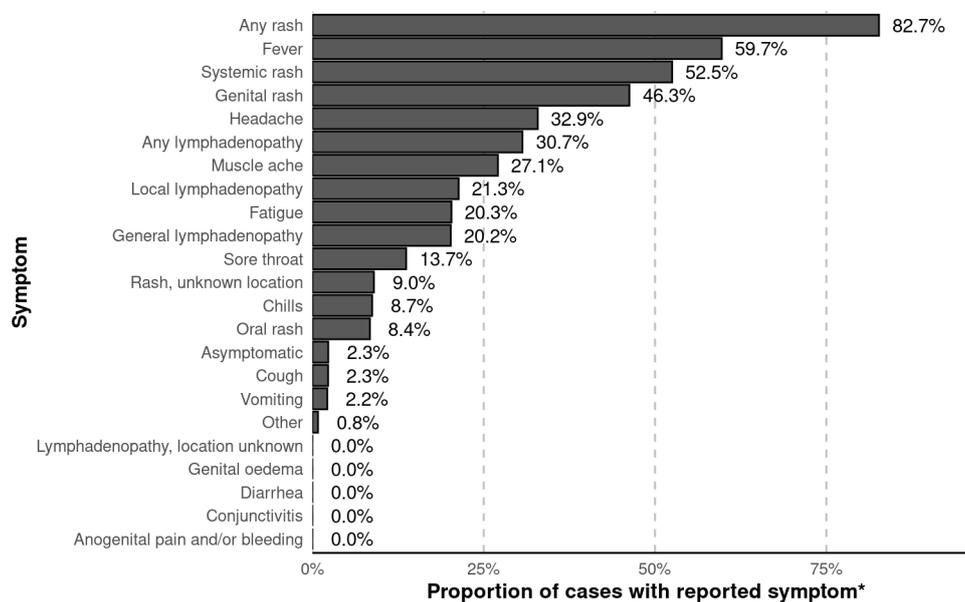


Figura 13. Proporción de síntomas detectados en un grupo de estudio de 36.858 pacientes. Fuente: OMS

Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/

4.7. TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes se recuperan sin tratamiento médico específico. Si las lesiones causan un dolor no asumible por el paciente se puede recurrir a la analgesia (18,39). En los casos en que es recomendado, el tratamiento no está dirigido a acortar la duración de la enfermedad sino a evitar o minimizar posibles complicaciones graves, sobre todo en pacientes vulnerables, en los que pueda peligrar su vida.

4.7.1. Antivirales.

Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y factores de riesgo, tras una evaluación del paciente, existe la posibilidad de un tratamiento específico con antivirales, si bien la eficacia de estos agentes no se ha definido completamente, por lo que se reservan para casos con complicaciones graves y son siempre objeto de estrecha vigilancia a causa de una literatura aún insuficiente como para asegurar su completa seguridad y ausencia de efectos secundarios graves (18).

Tecovirimat (también conocido como TPOXX o ST-246)

Es el primer antiviral indicado para el tratamiento de la viruela en pacientes adultos y pediátricos y se considera el tratamiento de primera elección. En pacientes con enfermedad grave, se puede utilizar la terapia dual con tecovirimat y brincidofovir. Tecovirimat actúa inhibiendo la proteína de la cubierta viral VP37 (**Figura 14**), que bloquea los pasos finales en la maduración viral y la liberación de la célula infectada, lo que inhibe la propagación del virus dentro de un huésped infectado. Si bien no se ha probado la eficacia de este agente en humanos contra la viruela del simio, los estudios han informado una mejor supervivencia de las infecciones letales por el virus de la viruela del simio en animales tratados con tecovirimat en comparación con los animales tratados con placebo en diferentes etapas de la enfermedad. En un estudio de seguridad ampliado de 359 voluntarios humanos tratados con tecovirimat, el perfil de efectos secundarios del placebo fue muy similar al de tecovirimat. En estudios pequeños, se usó tecovirimat en combinación con inmunoglobulina vaccinia (VIG) en pacientes con complicaciones de la vacuna contra la viruela, como eczema vaccinatum y vaccinia progresiva. El nuevo protocolo de investigación de acceso de emergencia del CDC permite el uso de tecovirimat para la infección por ortopoxvirus distintos de la viruela, como la MPX. (18,39)

Brincidofovir y Cidofovir

Han sido aprobados para el tratamiento de la viruela en los EE. UU. desde junio de 2021. Brincidofovir (oral) es un análogo del fármaco intravenoso cidofovir y tiene además un perfil de seguridad mejorado, es decir, menos toxicidad renal, en comparación con el cidofovir. Estos fármacos actúan inhibiendo la ADN polimerasa viral (**Figura 14**). Si bien los estudios que evalúan el uso de brincidofovir para tratar infecciones de viruela símica en modelos animales son escasos, se ha demostrado que brincidofovir es eficaz contra las infecciones por ortopoxvirus. Se carece de datos clínicos sobre la eficacia de cidofovir contra la viruela símica en humanos, sin embargo, se ha informado actividad in vitro y eficacia contra infecciones letales por el MPXV en animales (18,39).

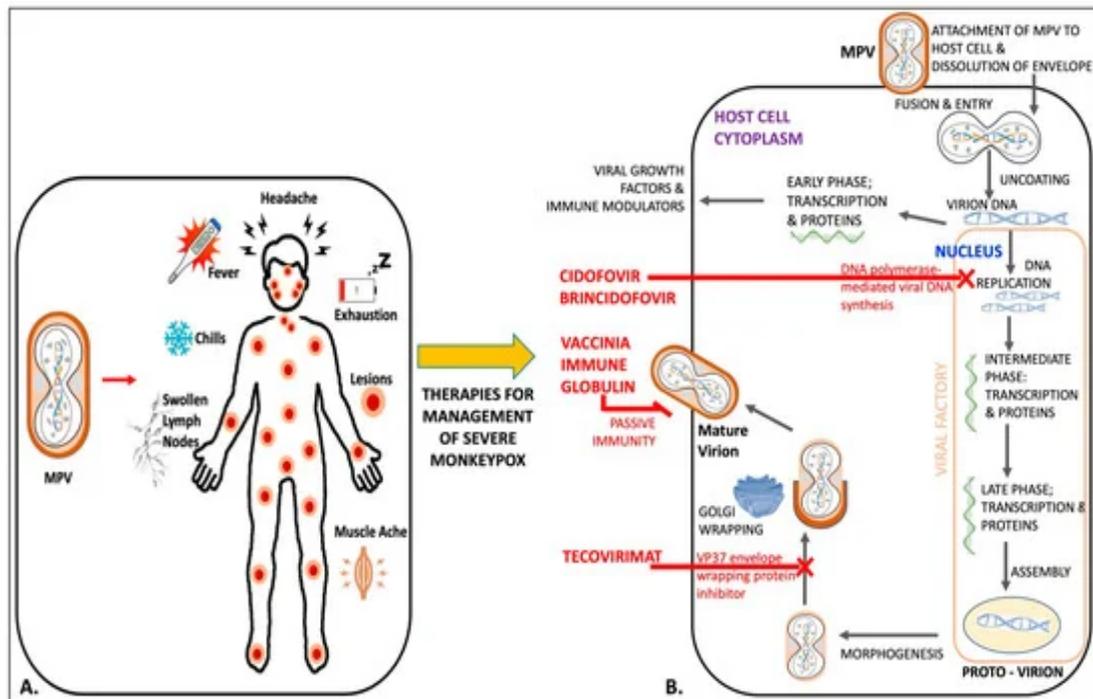


Figura 14. Ilustración de los síntomas del MPX y el ciclo de vida del MPXV dentro del citoplasma de la célula huésped y los mecanismos de acción de cuatro terapias antivirales diferentes: cidofovir, brincidofovir, inmunoglobulina vaccinia y tecovirimat. Tomado de: Rajsri, K. S., & Rao, M. (2022). A Review of Monkeypox: The New Global Health Emergency. *Venereology*, 1(2), 199–211. <https://doi.org/10.3390/venereology1020014>

4.7.2. Inmunoglobulina vacunal (VIG)

VIG es una globulina hiperinmune autorizada por la FDA para el tratamiento de ciertas complicaciones de la vacuna vaccinia. Si bien es un tratamiento potencial frente a la viruela del mono y la viruela humana, se carece en gran medida de datos sobre su eficacia (18).

4.8. CONTROL Y PREVENCIÓN

En cuanto a la vigilancia, en el contexto actual el principal objetivo es identificar rápidamente los posibles casos y las cadenas de transmisión, así como las fuentes para, de esta manera, poder dar una atención médica óptima, evitar una mayor transmisión aislando los casos, identificar grupos de riesgo de infección o de presentar enfermedad grave, proteger a los trabajadores sanitarios y adaptar las medidas de control y prevención al momento epidemiológico (7,25,28).

Las indicaciones para realizar una prueba de detección del MPXV han aumentado, siendo suficiente la condición de caso sospechoso (persona con algún síntoma que haya estado en contacto con un caso o posible caso de MPXV en los 21 días anteriores al inicio de los mismos). De esta manera, se recomienda realizar una PCR donde los recursos lo permitan, de muestras provenientes de alguna lesión cutánea o mucosa. En caso de no haberla también es aceptable realizar la PCR en un hisopo orofaríngeo, anal o rectal, aunque en este caso un resultado negativo no podrá descartar al 100% la infección por MPXV. Además, la OMS hace un especial énfasis en la formación del personal médico de primera línea en la detección del MPXV ya que su presentación puede variar enormemente de un individuo a otro, por lo que tanto el criterio médico como los factores epidemiológicos deben ser tenidos en cuenta a la hora de realizar pruebas diagnósticas (25,28).

Como particularidad de este brote internacional, en los países no endémicos con los criterios epidemiológicos observados en el brote, ser un hombre que tiene sexo con hombres, reportar un alto número de parejas sexuales en las últimas tres semanas y haber asistido a una reunión donde se reportó un caso confirmado o probable evocan la necesidad de realizar la prueba de MPXV. En el caso de los países endémicos con transmisión animal-humano y/o los casos importados a terceros países los criterios epidemiológicos para la prueba de MPXV incluyen contacto conocido con animales salvajes (vivos o muertos) y/o animales enfermos en los 21 días anteriores al inicio de los síntomas (3).

Una vez diagnosticados, las medidas de control para los infectados impuestas por el Ministerio de Sanidad en línea con lo recomendado por la OMS y el CDC de los Estados Unidos, varían en función de si se precisa de ingreso hospitalario o no.

Las recomendaciones para la protección de la población general pueden concretarse en:

1. Evitar el contacto cercano, especialmente piel con piel, con personas que tengan sarpullidos o síntomas comparables con la enfermedad de MPX.
2. Evitar el contacto con objetos y materiales que una persona contagiada haya podido utilizar. Ante la duda desinfectarlo antes de utilizarlo.

3. Higiene habitual de manos, especialmente para personal sanitario
4. Vacunarse siempre que la estrategia de cada país o región se lo permita.
5. Evitar en zonas endémicas el contacto con animales que puedan transmitir el MPXV, sobretodo primates y pequeños roedores, especialmente si han sido encontrados muertos sin razón aparente.

Además de lo anteriormente señalado, la vacunación es también una herramienta principal para controlar el brote.

4.9. VACUNAS Y VACUNACIÓN

Como se ha mencionado, los datos históricos demuestran que la vacunación contra la viruela ha protegido a la población de la infección del MPXV y de desarrollar la enfermedad grave (10,34). Por este motivo, aunque no disponemos de vacunas específicas contra el MPX, se recomiendan para proteger frente a este virus, las vacunas disponibles contra la viruela. Los datos de eficacia, así como la duración de la protección aún son inciertos y se requerirán más estudios para establecerlos (40).

La vacuna contra la viruela con la que se llevó a cabo la campaña de erradicación de esta enfermedad que culminó en 1979 estaba basada en el denominado virus vaccinia, cuyo origen nunca ha estado bien aclarado (Dryvax). Probablemente sea un virus derivado del virus de la viruela de las vacas empleado por Jenner. Este virus se empleaba vivo, pero es un virus de mucha menos virulencia que el virus de la viruela humana, por lo que el balance riesgo/beneficio de la vacunación era muy aceptable. Esta vacuna se denomina actualmente de primera generación.

Aunque la viruela ha sido erradicada, el virus sigue existiendo confinado en laboratorios y este microorganismo nunca ha dejado de estar considerado como una potencial arma bioterrorista. Por este motivo se han seguido investigando y mejorando las vacunas.

Las vacunas denominadas de segunda generación utilizan variantes clonales purificadas en placa de las mismas cepas del virus que eran empleadas en las vacunas de primera generación. A este grupo corresponde la vacuna denominada comercialmente ACAM2000®.

ACAM2000 es la principal vacuna de segunda generación, derivada de un solo clon viral aislado de Dryvax, que mostró una virulencia reducida en modelos animales. Se cultiva en cultivo celular en lugar del método histórico de escarificación en los costados de los terneros. Las pruebas de inmunogenicidad mostraron no inferioridad frente a Dryvax y los ensayos clínicos llevados a cabo por Frey SE y Newman FK (41) mostraron un perfil de seguridad similar al de Dryvax.

ACAM2000 se administra de manera diferente a la típica "inyección" asociada con la mayoría de las vacunas. Se sumerge una aguja de acero inoxidable de dos puntas (o bifurcada) en la solución de la vacuna y se pincha la piel varias veces en la parte superior del brazo con una gota de la vacuna. El virus comienza a crecer en el lugar de la inyección y provoca la formación de una infección localizada o "viruela". Una llaga roja que pica en el sitio de la vacunación dentro de los 3-4 días es un indicador de que la vacunación fue exitosa; es decir, hay "una toma". Se desarrolla una ampolla en el sitio de vacunación y luego se seca formando una costra que se cae en la tercera semana, dejando una pequeña cicatriz. Es importante cuidar atentamente el sitio de vacunación para evitar que el virus se propague desde el sitio de vacunación a otras partes del cuerpo o a otras personas. En resumen, esta vacuna puede replicarse y por lo tanto no está recomendada para personas inmunocomprometidas, pacientes con dermatitis atópica y mujeres embarazadas. Además, se han documentado miocarditis tras la vacunación (42).

Ante la imposibilidad de administrar las vacunas anteriores a ciertos grupos de población, se han desarrollado las conocidas como vacunas de tercera generación. Estas están basadas en el denominado virus vivo modificado de la viruela vacunoide de Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN). Son distribuidas con tres nombres comerciales distintos por Bavarian Nordic: JYNNEOS, IMVANEX e IMVAMUNE (24,34).

El virus modificado de la viruela vacunoide Ankara-Bavarian Nordic está estrechamente relacionado con los virus de la viruela y MPX, pero está muy atenuado, hasta el punto de no poder replicarse en las células humanas por lo que no puede causar la enfermedad. Debido a dicha similitud, se espera que los anticuerpos producidos

contra el virus vacunal protejan frente a la viruela del mono, la viruela y la viruela vacunoide.

Estas vacunas de tercera generación se han probado en personas infectadas por el VIH y en personas que tienen dermatitis atópica. Seis ensayos clínicos publicados han demostrado la seguridad e inmunogenicidad en estas poblaciones. Además, la protección contra la viruela símica también se ha demostrado en varios estudios con modelos animales (36,43,44).

Las vacunas basadas en MVA no provocan la lesión costrosa característica, pero están asociadas con muchos de los mismos efectos secundarios comunes y leves, incluido el dolor en el lugar de la inyección (85 % de los receptores); enrojecimiento, hinchazón, picazón e induración en el lugar de la inyección (40 a 60 %); fatiga, dolor muscular y dolores de cabeza (20-40%); náuseas (17%), escalofríos (10%). La fiebre es rara, solo alrededor del 2% de los receptores la informan. Del mismo modo, solo se informaron eventos cardíacos en alrededor del 2% de los receptores y no se encontró miopericarditis en ningún receptor de la vacuna, a diferencia de en sus predecesoras (45).

La vacunación específica contra la viruela del mono se inició en España el 13 de junio de 2022 bajo dos marcas comerciales (Imvanex® y Jynneos®). Debido a la escasa disponibilidad de las mismas por las dificultades en su producción y la alta demanda de las mismas, desde el Ministerio de Sanidad se han implementado unos estrictos criterios de vacunación que se centran en la profilaxis preexposición y la profilaxis posexposición, con especial énfasis en las personas menores de 45 años con prácticas sexuales consideradas de alto riesgo (46,47).

- Profilaxis preexposición:
 - Personas con riesgo ocupacional, ya sea personal sanitario en servicios especializados en ITS/VIH que atiende a personas con prácticas sexuales de alto riesgo, personal de laboratorio que maneja muestras de dichos pacientes o personal de limpieza que se encarga del mantenimiento de la salubridad en dichas consultas, siempre y cuando no se les pueda garantizar el adecuado equipo de protección individual.

- Personas que tiene prácticas sexuales de riesgo, poniendo especial atención en los hombres jóvenes que mantienen sexo con hombres, aunque no de manera exclusiva.

El esquema de vacunación en el caso de la profilaxis preexposición es de dos dosis con un intervalo menor de 28 días. Sin embargo, ante la escasez de viales se permite la administración de una sola dosis para cubrir la mayor población de riesgo posible y luego completar la pauta cuando la situación se estabilice.

- Profilaxis posexposición:
 - Es recomendable la vacunación de todos los contactos estrechos con alguna persona infectada que no hayan pasado la enfermedad. La vacuna debe administrarse preferiblemente antes de los 4 días de exposición, pero se debe ofrecer hasta las dos semanas.
 - Los colectivos con un riesgo más elevado son la población infantil, gestante o inmunodeprimida, así como el personal sanitario o de laboratorio con alguna incidencia en el correcto uso del EPI.

En el caso de la profilaxis posexposición solo será necesaria una dosis a excepción de los colectivos de riesgo candidatos a profilaxis preexposición.

La administración de la vacuna en personas sanas mayores de 18 años se hará de manera intradérmica con una dosis de 0,1ml. En personas menores de 18, embarazadas o inmunodeprimidas la administración será vía subcutánea, con una dosis de 0,5ml.

4.10. ONE HEALTH

4.10.1. Concepto

Como se ha dicho, el enfoque One Health considera que la salud humana está profundamente interconectada con la salud de los animales y las plantas, y con la salud del medio ambiente y los ecosistemas naturales. Por lo tanto, cualquier área de la salud humana (física, mental y social) puede beneficiarse de la comprensión de las conexiones humanas con el mundo circundante. En la **Figura 15** se visualizan algunos determinantes relevantes en cada uno de los tres ámbitos.

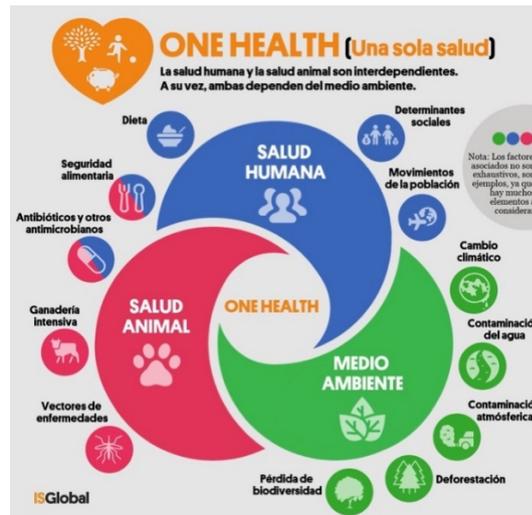


Figura 15. Esquema del concepto One Health. Tomado de: Instituto de Salud Global Barcelona. (Visitado en febrero de 2023). Disponible en: <https://www.isglobal.org/-/one-health-una-sola-salud->

Como se ha dicho también, entre los problemas que son objetivo prioritario de esta estrategia se encuentra el control de las zoonosis. A este respecto, hay que subrayar que, en estos casos, se ha puesto mucho énfasis en el vínculo entre la salud humana y animal, pero aún no se ha formulado bien la función del medio ambiente en la tríada y algunos autores insisten en que aún no se ha abordado suficientemente este ámbito (48). En un reciente estudio publicado por la OMS, se aborda este problema y se establece que el medio ambiente es un mediador de la salud, que es capaz por tanto de inducir efectos positivos o negativos para la salud de los animales y los seres humanos y que los factores de estrés antropogénicos para el medio ambiente, como el cambio de uso de la tierra, la disminución de la biodiversidad, el cambio climático y la contaminación ambiental, causan o exacerban las enfermedades causadas por animales (49).

Hay que subrayar que este concepto de salud “unitaria” se ha visto actualizado y reforzado recientemente específicamente por causa de la pandemia de COVID-19. Durante dicha pandemia, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) se unió a la Alianza Tripartita sobre Una Salud para fortalecer la dimensión ambiental de los enfoques de One Health. Con la Declaración de Roma en la Cumbre Mundial de la Salud de 2021, las principales potencias industriales se comprometieron a trabajar hacia la implementación del enfoque One Health. De manera similar, el

Manifiesto de la OMS para una recuperación saludable del COVID-19 se compromete a proteger la naturaleza como fuente de salud humana.

4.10.2. One Health y MPX

Entre 2018 y 2021 se ha desarrollado un proyecto que ha puesto en práctica el enfoque One Health en el estudio del MPX denominado programa AFRIPOX. Dicho programa ha sido patrocinado por la Agence Nationale de la Recherche y coordinado por el Instituto Pasteur. Con él se ha buscado movilizar un equipo multidisciplinar internacional que “abarcará la epidemiología, la antropología, la zoología, la ecología ambiental, la virología y el modelado matemático para abordar la viruela del simio en la interfaz humano-animal-ecosistema”. Todo ello con el objetivo de identificar el reservorio animal y los huéspedes secundarios del virus, identificar los factores de riesgo para la transmisión zoonótica y de persona a persona durante los brotes, utilizando métodos cuantitativos y cualitativos; también determinar la transmisibilidad interhumana y su potencial epidémico, comprender las diferencias en las cepas virales que circulan en animales y poblaciones humanas, fortalecer las capacidades de diagnóstico y respuesta, desarrollar capacidades de diagnóstico de campo y secuenciación de próxima generación para el MPX en áreas de África Central donde se sabe que circula el virus y por último determinar los factores ecológicos asociados con la aparición de la viruela del simio en África Central y su alcance geográfico potencial en esta región (50).

AFRIPOX ha llevado a cabo un enfoque clásico con un estudio de casos-contróles desarrollado en Lobaye (República Centroafricana), para entender el potencial epidémico de la enfermedad y su transmisión humano a humano. Pero, además, amplía su base de estudio utilizando las diferentes disciplinas científicas a su alcance con el objetivo de conseguir unos resultados más completos e integrados, que sirvan para entender los brotes sus causas y consecuencias en todas sus dimensiones. Así:

- Realizan aproximaciones etnohistóricas y antropológicas que les permiten aprovechar el conocimiento local sobre la enfermedad y los cambios ecológicos y sociales que pueden haber conllevado su reaparición.

- Otorgan un papel muy importante a la veterinaria en la búsqueda del reservorio animal mediante capturas de animales en torno a epidemias humanas, pero también mediante la búsqueda de ADN viral en especímenes históricos de colecciones de museos y mediante la comparación del nicho ecológico del virus y mamíferos sospechosos de ser reservorios.
- Desde un punto de vista ecológico consiguen determinar los factores ambientales y meteorológicos asociados con la aparición del MPX en África central y la extensión geográfica potencial de la infección en esta región.
- Los diferentes enfoques virológicos implementados en el proyecto tienen como objetivo mejorar las capacidades de diagnóstico de campo del MPX para identificar y responder rápidamente a los brotes, con nuevas pruebas de diagnóstico de campo molecular.

Así pues, el proyecto AFRIPOX es un buen ejemplo de cómo abordar una zoonosis, en particular el monkeypox, desde el enfoque amplio de la estrategia One Health. Durante la pandemia de COVID-19 el proyecto tuvo que pararse en gran parte y muchos de sus resultados aún no están publicados, pero se están materializando en una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad y del propio virus, sobre todo en los métodos diagnósticos. Los investigadores de este programa han estado de acuerdo en que el brote actual, ocurrido en 2022, tiene características distintas a lo conocido hasta ahora (50).

En paralelo con lo anteriormente dicho, puede argumentarse que, siendo en la práctica un objetivo clave del enfoque One Health mejorar la coordinación y la comunicación entre los servicios de salud pública humana y veterinaria, la idea de que este enfoque vaya a generar grandes beneficios para las zoonosis asociadas a la vida silvestre, como lo es el monkeypox, puede ser discutible, ya que es difícil imaginar un papel para los servicios de salud pública veterinaria en este tipo de enfermedades, que son en gran parte de naturaleza críptica y no generan epizootias discernibles con grandes mortandades de animales, por lo que en tales casos, los servicios veterinarios pueden tener una relevancia menos directa que la ciencia ecológica (49,51).

Sin embargo, surge un papel más concreto para los servicios de salud pública veterinaria a partir de los brotes de MPX que han involucrado animales en cautiverio. Los animales en cautiverio pueden servir como centinelas para alertar a las autoridades sanitarias de la circulación de MPX en el entorno inmediato del cautiverio o en el entorno del que proceden los animales. Ejemplos recientes de esto incluyen brotes entre chimpancés itinerantes cautivos en santuarios de primates en Camerún (2014, 2016) y el brote geográficamente generalizado de MPX que afectó a las “mascotas de bolsillo” (“*pocket pets*”) o como hurones (y a sus dueños) en el medio oeste de los Estados Unidos en 2003. En ambos casos, el personal veterinario y los cuidadores de animales fueron parte integral de los esfuerzos de respuesta al brote y, en última instancia, a menudo estaban en riesgo de infección. El brote en los Estados Unidos precipitó la institución por parte de las autoridades de salud pública de una prohibición total de la importación de roedores africanos, vivos o muertos. Para los brotes de MPX de origen indeterminado, en las zonas endémicas los mercados de animales vivos, los zoológicos, las instalaciones de mantenimiento comercial y las mascotas domésticas deben considerarse como posibles fuentes de infección (5,49,51).

Además, las zonas endémicas son a menudo rurales, y en ellas la población mantiene una estrecha relación con animales salvajes portadores y con capacidad para transmitir el virus. Los resultados de estudios de laboratorio, encuestas de campo y experimentos naturales muestran que una gran variedad de animales puede infectarse con MPX y pueden ser competentes para transmitir el virus a los humanos, aunque muchos de esos extremos están aún por establecer. La vigilancia de la infección en dichos animales salvajes puede servir como alerta inicial para vigilar los casos humanos.

Desde otra perspectiva, es importante tener en cuenta que, en los países endémicos, la suplementación de la dieta cotidiana con proteínas de fuentes de animales salvajes es común y nutricionalmente importante en muchas partes de África. En las zonas rurales de la República Democrática del Congo, por ejemplo, las personas que viven en áreas boscosas se encuentran rutinariamente con cadáveres de roedores, primates y otros animales. Estos a menudo se aprovechan para el consumo o se venden.

Para mejorar en estas zonas endémicas el control de la transmisión desde animales parece relevante desaconsejar el contacto humano con animales potencialmente portadores del virus, como roedores y primates. En aquellos casos en los que la causa de la muerte del animal no sea evidente o pueda deberse a una infección, los mensajes que desalienten el consumo o la venta de los cadáveres encontrados pueden mejorar los esfuerzos de prevención de la MPX y otras zoonosis (5,49). Pero, en ausencia de otras fuentes seguras de proteínas, el impacto de tales esfuerzos de comunicación en cuanto a salud comunitaria y más concretamente alimentaria puede ser limitado en última instancia. Esto pone en valor el importante papel que tiene el sector agrícola en los esfuerzos de prevención de enfermedades zoonóticas, incluso para enfermedades como MPX que se derivan de la vida silvestre.

Por lo tanto, la seguridad alimentaria tiene que ser una preocupación apremiante en muchas comunidades rurales de África. Al reducir la dependencia de la vida silvestre como fuente de alimento, el contacto humano con animales potencialmente infectados podría disminuir, disminuyendo así los riesgos de muchas enfermedades zoonóticas. La promoción activa de los esfuerzos locales de cría de animales destinados al consumo humano es una forma de lograrlo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que cambiar los comportamientos y las preferencias alimentarias de las personas a menudo ha demostrado ser un desafío. El consumo de carne de animales silvestres entre las poblaciones urbanizadas, por ejemplo, suele estar impulsado por preferencias culturales más que por necesidades. El uso de productos de origen animal en la medicina tradicional también puede ser un factor contribuyente, aumentando la cantidad de individuos en riesgo potencial de infección. Tales prácticas pueden dar lugar a brotes atípicos de MPX, como los que se observan en entornos más urbanos (42).

Si bien frente a un brote como el ocurrido en 2022, los beneficios del enfoque One Health pueden no parecer tan evidentes, dado que la transmisión ha sido comunitaria en países no endémicos, por lo que la relación existente entre los contagios y el medioambiente o mundo animal no ha sido relevante, es importante enfatizar que, seguramente, con las actuaciones previamente comentadas en los países con circulación endémica del MPXV, se habría frenado muy probablemente la expansión

del mismo y probablemente evitado la alerta sanitaria en la que aún hoy en día seguimos sumidos. Es posible que para prevenir futuros brotes sea necesario plantear la vacunación frente a la viruela en los países africanos endémicos.

5. CONCLUSIONES

1. El virus de la viruela del mono ha generado una alerta sanitaria global e inesperada. Los esfuerzos en investigación han sido escasos históricamente, aunque se están viendo intensificados con el brote actual.
2. No se puede asegurar por el momento cual es el verdadero reservorio del virus ni como se transmite de animales a humanos.
3. Los expertos están de acuerdo en que se están produciendo cambios en el comportamiento de esta zoonosis desde que se detectara por primera vez en humanos en la década de los 70.
4. Los virus causantes del brote se clasifican filogenéticamente en el clado II (África occidental) y han experimentado una evolución genética rápida, probablemente por mutaciones, hacia el linaje B.1.
5. En este brote se ha constatado que se han producido cadenas de transmisión persona-persona (comunitaria) fuera de zonas endémicas y que la transmisión entre humanos se ha producido mayoritariamente por el contacto sexual en el colectivo de HSH.
6. La edad de presentación los antecedentes epidemiológicos y la presentación clínica han mostrado diferencias respecto a brotes anteriores. La letalidad constatada ha sido muy baja.
7. Las principales herramientas para controlar el brote han sido el diagnóstico, el aislamiento de los pacientes en algunos casos, la vacunación de los grupos establecidos como vulnerables y los cambios en los comportamientos de los grupos más afectados.
8. Al no disponerse de vacunas específicas, se han empleado las vacunas de tercera generación frente a la viruela, que generan inmunidad cruzada frente a este virus y que son aptas para personas inmunodeprimidas, embarazadas o niños. Hay muy pocos datos de efectividad frente a esta enfermedad.

9. La estrategia One Health se ha propuesto como la mejor para el estudio de las zoonosis, como lo es la viruela de los monos. Los cambios en los hábitos de la población local dirigidos a promover la salubridad, el control del comercio de animales y quizás la vacunación contra la viruela de la población en las zonas endémicas serán actuaciones útiles para prevenir brotes futuros.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. McArthur DB. Emerging Infectious Diseases. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2019;54(2):297–311. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006>
2. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [consultado 02/03/2023]. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON388>
3. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [consultado 02/03/2023]. Monkeypox. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
4. Beer EM RV. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007791.
5. Brymer E, Freeman E, Richardson M. Editorial: One health: The well-being impacts of human-nature relationships. *Front Psychol*. 2019;10(AUG):1–4.
6. Zumla A, Dar O, Kock R, Muturi M, Ntoumi F, Kaleebu P, et al. Taking forward a ‘One Health’ approach for turning the tide against the Middle East respiratory syndrome coronavirus and other zoonotic pathogens with epidemic potential. *Int J Infect Dis*. 2016;47:5–9.
7. 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.
8. Magnus P., Andersen EK., Petersen KB. B-AA. A pox-like Disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1959;46(2):156–76.
9. Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, Kazmierczak JJ, Stratman EJ, Li Y, Fairley JA, Swain GR, Olson VA, Sargent EK, Kehl SC, Frace MA, Kline R, Foldy SL, Davis JP DI. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004;350(4)::342-50.

10. Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, Mukaba T, Wright LL, Formenty P, et al. Endemic Human Monkeypox, Republic of Congo, Democratic 2001–2004. *J Phys A Math Theor.* 2011;44(8):1689–99.
11. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D, Monroe B, et al. Extended human-to-human transmission during a monkeypox outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1014–21.
12. Ogoina D, Iroezindu M, James HI, Oladokun R, Yinka-Ogunleye A, Wakama P, et al. Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):E210–4.
13. Durski KN, Mccollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG. Emergence of monkeypox in West Africa and Central Africa, 1970–2017. *Relev Epidemiol Hebd.* 2018;93(11):125–32.
14. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, 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.
15. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872–9.
16. Jezek Z, Khodakevich LN, Wickett JF. Smallpox and its post-eradication surveillance. *Bull World Health Organ.* 1987;65(4):425-34.
17. Singhal T, Rakesh SKK. Monkeypox: A Review. *Indian J Pediatr.* 2022;89(octubre):955–60.
18. Rajsri KS, Rao M. A Review of Monkeypox: The New Global Health Emergency. *Venereology.* 2022;1(2):199–211.
19. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Babkin IV, Safronov PF, Ryazankina OI, Petrov NA, Gutorov VV, Uvarova EA, Mikheev MV, Sisler JR, Esposito JJ, Jahrling PB, Moss B SL. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett.* 2001;509(1):66–70.
20. Lu T, Wu Z, Jiang S, Lu L, Liu H. The current emergence of monkeypox: The recurrence of another smallpox? *Biosaf Heal.* 2022;4(6):369–75.

21. Chen N, Li G, Liszewski MK, Atkinson JP, Jahrling PB, Feng Z, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology*. 2005;340(1):46–63.
22. Reynolds MG, Carroll DS, Olson VA, Hughes C, Galley J, Likos 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(4):746–54.
23. Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol*. 2022;20(8):1–6.
24. Doty JB, Malekani JM, Kalembe LN, Stanley WT, Monroe BP, Nakazawa YU, et al. Assessing monkeypox virus prevalence in small mammals at the human–animal interface in the democratic republic of the congo. *Viruses*. 2017;9(10).
25. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1027–43.
26. McCollum AM DI. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):260–7
27. Jezek Z, Grab B, Szczeniowski M V., Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: secondary attack rates. *Bull World Health Organ*. 1988;66(4):465–70.
28. Bass J, Tack DM, McCollum AM, Kabamba J, Pakuta E, Malekani J, Nguete B, Monroe BP, Doty JB, Karhemere S, Damon IK, Balilo M, Okitolonda E, Shongo RL RM. Enhancing health care worker ability to detect and care for patients with monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Int Health*. 2013;5(4):237–43.
29. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2022;16(2):1–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
30. ECDC y OMS. [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [consultado 02/03/2023]. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Mpox Surveillance Bulletin. Disponible en: <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu>

31. Ministerio de Sanidad. Informe de situación alerta sobre infección de viruela del mono en España y otros países no endémicos. Madrid: Gobierno de España; 2022.
32. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387(8):679–91.
33. Velavan TP, Meyer CG. Monkeypox 2022 outbreak: An update. *Trop Med Int Heal*. 2022;27(7):604–5.
34. Wolfe, N., Dunavan, C. , Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007;447:279–83.
35. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med*. 2022;28(8):1569–72.
36. Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JI, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet*. 2023;401(10380):939–49.
37. León-Figueroa DA, Barboza JJ, Garcia-Vasquez EA, Bonilla-Aldana DK, Diaz-Torres M, Saldaña-Cumpa HM, et al. Epidemiological Situation of Monkeypox Transmission by Possible Sexual Contact: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(10):1–18.
38. De Baetselier I, Van Dijck C, Kenyon C, Coppens J, Michiels J, de Block T, et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. *Nat Med*. 2022;28(11):2288–92.
39. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs* [Internet]. 2022;82(9):957–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01742-y>
40. Bertran M, Andrews N, Davison C, Dugbazah B, Boateng J, Lunt R, et al. Effectiveness of one dose of MVA–BN smallpox vaccine against mpox in England using the case-coverage method: an observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023;3099(23). Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00057-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00057-9)

41. Hughes CM, Newman FK, Davidson WB, Olson VA, Smith SK, Holman RC, et al. Analysis of variola and vaccinia virus neutralization assays for smallpox vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(7):1116–8.
42. Kretzschmar M, Wallinga J, Teunis P, Xing S, Mikolajczyk R. Frequency of adverse events after vaccination with different vaccinia strains. *PLoS Med*. 2006;3(8):1341–51.
43. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part II. *Infect Dis Ther*. 2017;6(3):333–61.
44. Berens-Riha N, De Block T, Rutgers J, Michiels J, Van Gestel L, Hens M, et al. Severe mpox (formerly monkeypox) disease in five patients after recent vaccination with MVA-BN vaccine, Belgium, July to October 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022;27(48):1–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.48.2200894>
45. Agencia Europea del Medicamento [Internet]. Amsterdam: AEM; 2023 [consultado 22/03/2023]. Imvanex (virus vivo modificado de la viruela vacunoide de Ankara). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imvanex-epar-medicine-overview_es.pdf
46. Consejo Interterritorial, Sistema Nacional de Salud. Actualización de las recomendaciones de vacunación en el brote de viruela del mono. 2022;(834):1–7. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia_vacunacion_Monkeypox_07122022.pdf
47. UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre-and post-exposure vaccination during a monkeypox incident. 2022;(May). Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1100600/recommendations-for-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident-26-august-2022.pdf
48. Essack SY. Environment: the neglected component of the One Health triad. *Lancet Planet Health*. 2018 Jun;2(6): 238-239

49. Regional Office for Europe W [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [consultado 22/03/2023]. A health perspective on the role of the environment in One Health 2022. Disponible en: <http://apps.who.int/bookorders>.
50. Institut Pasteur [Internet]. Amsterdam: Institut Pasteur; 2018 [consultado 22/03/2023] AFRIPOX – A One Health approach of monkeypox in Centrafrican Republic. Disponible en: <https://research.pasteur.fr/en/project/afripox/>
51. Bell DJ, Cunningham AA. Monkeypox: we cannot afford to ignore yet another warning. CABI One Heal. 2022;2022(Julio):23–6.