

El virus de la viruela del simio (*monkeypox*, mpox)

Miguel J. Martínez Yoldi

Servei de Microbiologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona
Institut de Salut Global de Barcelona, Barcelona
Departament de Fonaments Clínics, Universitat de Barcelona, Barcelona
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Correspondència: Miguel J. Martínez Yoldi. Servei de Microbiologia, escala 11, 5a planta, Hospital Clínic de Barcelona.
C. de Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Tel.: +34 932 275 522, ext. 4200. Adreça electrònica: myoldi@clinic.cat.

DOI: 10.2436/20.1501.02.232
ISSN (ed. impresa): 0212-3037
ISSN (ed. digital): 2013-9802
<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>
Rebut: 13/11/2023
Acceptat: 18/01/2024

Resumen

Los poxvirus se encuentran entre los virus zoonóticos más exitosos en cuanto a la gama de huéspedes y la evolución. Dentro del género *Orthopoxvirus*, podemos encontrar el patógeno viral más devastador de la historia de la humanidad (la viruela) y una serie de especies infectantes humanas y animales. Una de ellas, el virus de la viruela del simio (más tarde llamado *mpox*), es un virus zoonótico endémico de algunos países de África central y occidental. En 2022, mientras la pandemia de COVID-19 continuaba, pero había mermado a un nivel muy inferior, una especie completamente diferente (*mpox*, un gran virus de ADN de doble cadena) se hizo cargo de los titulares de las amenazas virales humanas. De hecho, las infecciones humanas por *mpox* habían sido raras o relacionadas con brotes específicos en el pasado reciente, mientras que la epidemia mundial de *mpox* de 2022 superó cualquier predicción y fue declarada una emergencia de salud pública de preocupación internacional por la Organización Mundial de la Salud en julio de 2022. Hasta ahora se han notificado más de 90.000 casos en más de 100 países. En esta revisión, resumimos los conocimientos actualizados sobre los principales aspectos virológicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, de tratamiento y de prevención de este virus emergente e intrigante.

Palabras clave: poxvirus, viruela del simio (*monkeypox*), brote, emergencia, revisión.

El virus de la verola del mico (*monkeypox*, mpox)

Resum

Els poxvirus es troben entre els virus zoonòtics més exitosos pel que fa a la gamma d'hostes i a l'evolució. Dins del gènere *Orthopoxvirus*, hi podem trobar el patògen viral més devastador de la història de la humanitat (la verola) i una sèrie d'espècies infectants humanes i animals. Una d'elles, el virus de la verola del mico (més tard anomenat *mpox*), és un virus zoonòtic endèmic d'alguns països de l'Àfrica central i occidental. El 2022, mentre la pandèmia de COVID-19 continuava, però havia minvat a un nivell molt inferior, una espècie

1. Introducción

El virus de la viruela del simio (*monkeypox*, posteriormente denominado *mpox*) produjo a mediados de 2022 un brote mundial que puso de relieve, nuevamente, cómo los virus zoonóticos son una amenaza constante para nuestra salud pública. Tras la pandemia de COVID-19, un virus completamente diferente desde el punto de vista biológico acaparaba la atención internacional y nuevamente exigía una respuesta rápida desde el punto de vista diagnóstico y asistencial, tensionando tempo-

ralmente los sistemas de salud. En esta revisión se repasan los principales aspectos virológicos, epidemiológicos, diagnósticos, de manejo clínico y preventivos de esta enfermedad.

2. Virología

La familia Poxviridae comprende dos subfamilias: Entomopoxvirinae y Chordopoxvirinae. Los poxvirus son unos de los virus más exitosos desde el punto de vista evolutivo y por el rango de especies que pueden infectar. De hecho, los entomopoxvirus son virus que infec-

completament diferent (*mpox*, un gran virus de DNA de doble cadena) es va fer càrrec dels titulars de les amenaces virals humanes. De fet, les infeccions humanes per *mpox* havien estat rares o relacionades amb brots específics en el passat recent, mentre que l'epidèmia mundial de *mpox* del 2022 va superar qualsevol predicció i va ser declarada una emergència de salut pública de preocupació internacional per l'Organització Mundial de la Salut el juliol del 2022. Fins ara, s'han notificat més de 90.000 casos en més de 100 països. En aquesta revisió, resumim els coneixements actualitzats sobre els principals aspectes virològics, epidemiològics, clínics, diagnòstics, de tractament i de prevenció d'aquest virus emergent i intrigant.

Paraules clau: poxvirus, verola del mico (*monkeypox*), brot, emergència, revisió.

Monkeypox (mpox)

Abstract

Poxviruses are among the most successful zoonotic viruses in terms of host range and evolution. Within the genus *Orthopoxvirus*, we find the most devastating viral pathogen in human history (smallpox) and a number of human and animal-infecting species. One of them, monkeypox virus (later named *mpox*), is a zoonotic virus endemic to some central and western African countries. While the COVID-19 pandemic was still ongoing but at much lower rate, a completely different species (*mpox*, a large double stranded DNA virus) stole the limelight of human viral threats. Indeed, human *mpox* infections had previously been rare or limited to specific outbreaks, but the global *mpox* epidemic in 2022 exceeded all predictions and was declared a public health emergency of international concern by the World Health Organization in July of that year. To date, more than 90,000 cases in more than 100 countries have been reported. In this review, we summarize the updated knowledge on the main virological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment- and prevention-related aspects of this intriguing emerging virus.

Keywords: poxvirus, monkeypox, outbreak, emergency, review.

tan a insectos, mientras que los cordopoxvirus infectan a un amplio abanico de especies de animales vertebrados (Lefkowitz *et al.*, 2018). Dentro de los cordopoxvirus, el género de los *Orthopoxvirus* es sin duda el más relevante desde el punto de vista médico. Este género incluye el virus de la viruela humana (*smallpox*), causante de la epidemia más devastadora de toda la historia para el ser humano, en la que se estima que llegó a causar alrededor de 300 millones de muertes en el siglo xx (Berche, 2022; Lefkowitz *et al.*, 2018; WHO, 2023). Igual-

mente, este género incluye un buen número de especies virales aisladas en diferentes animales (*camelpox*, *cowpox*, *raccoonpox*, etc.), el virus vaccinia (virus vacunal contra la viruela humana) y el mpox, objeto de esta revisión.

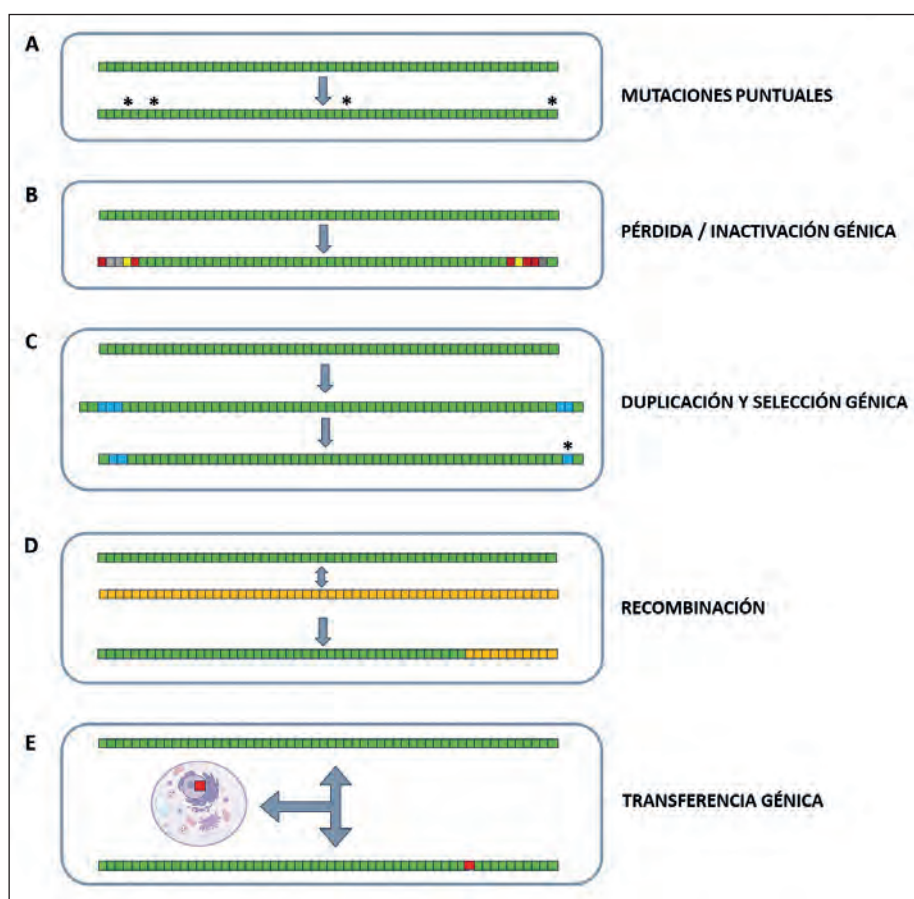
Los ortopoxvirus son virus de ADN de doble cadena, con un genoma de tamaño considerable (alrededor de 200 kilobases) que codifica para aproximadamente 200 genes (Lefkowitz *et al.*, 2018). Un aspecto destacable de la genética de estos virus es que solo aproximadamente la mitad de estos genes son necesarios para la replicación y la morfogénesis virales. El resto son genes «accesorios», relacionados con la interacción virus y hospedador y fundamentalmente implicados en contrarrestar la respuesta inmune innata. Estos genes se encuentran en los extremos del genoma, mientras que los genes imprescindibles están localizados en la parte central del genoma. Esta distribución es relevante, ya que uno de los principales mecanismos de evolución y adaptación de los poxvirus es la pérdida génica (*gene loss*), mediante la cual estos virus pierden los genes localizados en los extremos del genoma, consiguiendo una mayor adaptación al hospedador (Brennan *et al.*, 2023; Rabaan *et al.*, 2023; Senkevich *et al.*, 2021). Se considera que una buena parte de los genes accesorios fueron adquiridos en varias oleadas evolutivas antes de la divergencia de los ortopoxvirus de su ancestro común, «capturando» diferentes genes del hospedador. Posteriormente a esta adición genética, la duplicación de los genes, así como su selección y su eliminación contribuyen de manera primordial a la adaptación de estos virus a sus hospedadores (Elde *et al.*, 2012). Mediante el mecanismo denominado *acordeón genético*, los poxvirus simularían este instrumento musical duplicando genes (expansión), acumulando y seleccionando mutaciones adaptativas, para posteriormente eliminar los genes dispensables (contracción). Durante la epidemia de 2022 se han podido objetivar fenómenos de pérdida genética y de acordeón genético en el genoma de mpox (Monzón *et al.*, 2022). Los poxvirus poseen una elevada adaptabilidad genómica y, de hecho, sus mecanismos evolutivos incluyen, además de los previamente citados, la recombinación, tanto homóloga como no homóloga, y la selección de mutaciones puntuales. Este último fenómeno no era muy esperable en virus ADN de doble cadena, como los poxvirus; pero, en el brote de mpox actual se ha postulado que la selección de mutaciones inducidas por la proteína celular antiviral APOBEC3 po-

dría haber tenido un papel de selección inducida por el hospedador para lograr una mayor adaptación del virus al ser humano. De hecho, la cepa del brote de 2022 diverge mucho más rápido de lo esperable, comparado con cepas análogas de 2018, acumulando mutaciones inducidas por la actividad citosina deaminasa de APOBEC3 (Gigante *et al.*, 2022). En la figura 1 se representan de manera esquemática los principales mecanismos genéticos de evolución y adaptación de los poxvirus.

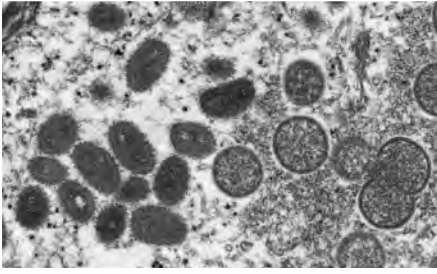
Estructuralmente, mpox posee una morfología similar a la del resto de los *Orthopoxvirus*; es un virus con envoltura, de forma ovalada o rectangular y con un tamaño de entre 200

y 250 nm. Al microscopio electrónico (figura 2), debido a un artefacto de fijación, el núcleo presenta una forma bicóncava. El genoma de mpox es de 197 kilobases y codifica para más de 190 marcos de lectura abiertos (*open reading frames*) (Lefkowitz *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2023).

Filogenéticamente, se diferencian dos clados principales de mpox, el clado I (originariamente denominado *África central*) y el clado II (*África del oeste*) (Likos *et al.*, 2005). Las cepas del clado I codifican para la proteína de control del complemento, que tiene un papel en la patogenicidad del virus, pero no es la única responsable de la mayor virulencia de las cepas de



↑ Figura 1. Representación esquemática de los principales mecanismos genéticos de evolución y adaptación de los poxvirus. El genoma de un poxvirus se representa en verde, dividido en genes o áreas génicas (cuadritos). a) *Generación y selección de mutaciones puntuales*. Los poxvirus tienen tasas de mutación y sustitución relativamente bajas, pero las mutaciones puntuales pueden influir en la adaptación al hospedador. b) *Pérdida o inactivación génica*. Los genes localizados en los extremos del genoma pueden perderse (en gris) o inactivarse por fragmentación o estar truncados (en rojo y amarillo), mientras que los genes centrales se mantienen más conservados e intactos (en verde). c) *Duplicación y selección génica*. Los poxvirus duplican genes (en azul), con frecuencia localizados en los extremos, aumentando la expresión de estos y la posibilidad de seleccionar mutaciones que confieran una ventaja al virus. Posteriormente, pueden ser eliminados. d) *Recombinación*. En los poxvirus puede darse tanto la recombinación homóloga como la no homóloga. e) *Transferencia génica*. Se considera que los poxvirus pueden capturar genes del hospedador (en rojo) integrándolos en su propio genoma. *: mutación. Elaboración propia, imagen creada a partir de BioRender (*BioRender.com*).



↑ Figura 2. Virus mpox al microscopio electrónico. Imagen de microscopía electrónica de partículas virales de mpox, a partir de una muestra cutánea de un paciente del brote de mpox en Estados Unidos en 2003. En la parte izquierda de la imagen se pueden observar partículas virales maduras de forma ovalada, mientras que en la parte derecha de la imagen se reconocen las partículas virales inmaduras de forma esférica. Cynthia S. Goldsmith y Russell Regnery (2003), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Public Health Image Library* (PHIL) (en línea), <<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22664>> (consulta: noviembre 2023).

este clado (Hudson *et al.*, 2012). El clado II se subdivide en el clado IIa y el clado IIb (al cual pertenece la cepa causante del brote actual). Sin embargo, también se han detectado cepas del clado IIa en Estados Unidos cocirculando con la cepa mayoritaria en el brote del clado IIb (Gigante *et al.*, 2022; Yu *et al.*, 2023). En la figura 3 se representa la filogenia de mpox, con especial énfasis en las cepas del brote actual.

Mpox se sirve de dos tipos de proteínas moduladoras (intracelulares y extracelulares) para facilitar tanto la entrada en la célula como la replicación viral y contrarrestar la respuesta inmune. Los receptores celulares no han sido claramente identificados, aunque se cree que el proceso de entrada depende de la cepa viral y del tipo de célula diana, que involucra múltiples receptores superficiales tales como el condroitín sulfato o el heparán sulfato. La replicación viral tiene lugar en unas estructuras citoplasmáticas denominadas *fábricas* (anteriormente conocidas como *cuerpos de Guarnieri*). Se forman dos tipos de partículas virales: los viriones maduros y los viriones envueltos (figura 2). Los viriones maduros son muy estables y se consideran responsables de la transmisión entre especies animales, mientras que los viriones envueltos tienen una membrana externa más frágil y participan en la propagación viral dentro del huésped (Kaler *et al.*, 2022; Moss, 2012 y 2013). La evasión del sistema inmune se considera un aspecto central de la biología de la infección por mpox. De hecho, el genoma viral codifica para un buen

número de proteínas que interfieren con la cascada de señales de los receptores de reconocimiento de patrones, alterando la expresión de genes de la respuesta inmune innata. Además, mpox segrega proteínas que actúan contra moléculas inflamatorias, como el factor de necrosis tisular o algunas interleucinas, puede inhibir la apoptosis celular y también consigue afectar la actividad de las células T y de las NK (Kaler *et al.*, 2022; Lum *et al.*, 2022).

El virus puede penetrar en el organismo por vía respiratoria o por vía dérmica, entre las cuales la última es la más frecuente, a través del contacto con lesiones de un paciente o un animal infectado. Se ha documentado también la transmisión «reversa», desde el ser humano a los animales (Seang *et al.*, 2022). La transmisión sexual o durante el contacto sexual se puso de manifiesto en la epidemia global de 2022. En el tracto respiratorio, el virus puede infectar células ciliadas, células dendríticas y macrófagos, mientras que en la inoculación cutánea infecta queratinocitos, fibroblastos, células de Langerhans y macrófagos. En ambos escenarios, el virus alcanza los ganglios linfáticos y se propaga por el sistema linfático, a través del cual puede llegar al hígado y el bazo. La diseminación a otros órganos tiene lugar a través de la sangre. En línea con esta propagación, en los pacientes se pueden observar linfadenopatías y viremia (Adler *et al.*, 2022; Lum *et al.*, 2022).

3. Epidemiología

Mpox es una enfermedad zoonótica, aunque no está bien establecido cuál es el reservorio animal del virus. Se considera que roedores de los bosques de África occidental y central, como ardillas arbóreas y ratas gigantes de Gambia, son los más probables. El virus puede infectar, además, a una variedad de especies animales como conejos, perrillos de las praderas, otros roedores y monos (Doty *et al.*, 2017; Gessain *et al.*, 2022; Khodakevich *et al.*, 1986; Reynolds *et al.*, 2010).

El primer caso humano de infección por mpox fue identificado en un niño de la República Democrática del Congo en 1970. En la década siguiente, 48 casos humanos fueron detectados en seis países africanos. En la década de los ochenta, en la República Democrática del Congo se observaron más de 300 casos, hasta que en 1997 se produjo en este mismo país un brote de 511 casos (constituye el mayor brote registrado hasta el de 2022). En 2003, en Estados Unidos se empezaron a detectar pacientes con sintomatología compatible con mpox, y se confirmaron un total de 47 casos en varios estados del país. La introducción del virus se produjo a través de la importación de varios roedores infectados desde Ghana a Texas para ser utilizados como mascotas, tales como perrillos de las praderas, ardillas y ratas gigantes de Gambia, y es esta última especie la que se consideró la fuente de introducción del



↑ Figura 3. Filogenia de mpox. Filogenia de las cepas de mpox, donde se observa por colores el origen geográfico de las cepas actuales. Dentro del clado IIb, la mayoría de las cepas circulantes del brote actual forman un linaje diferenciado (B.1). Algunas cepas del linaje A.2 también se han observado circulando en 2022. Elaboración a partir de World Health Organization (WHO) (2024), *2022-24 Mpox Outbreak: Global Trends* (en línea), Ginebra, WHO, <https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/>, y de Nextstrain/mpox, *Genomic epidemiology of mpox viruses across clades* (en línea), <<https://nextstrain.org/mpox/all-clades>>.

virus. Este brote puso de relieve la posibilidad de introducción transcontinental del virus, identificándose por primera vez la transmisión en el hemisferio occidental. Entre 2018 y 2021, se reportaron siete pacientes con mpox atendidos en el Reino Unido, incluyendo transmisión nosocomial y por convivencia con un paciente infectado (Adler *et al.*, 2022; Sham *et al.*, 2023).

En mayo de 2022, en el Reino Unido se comenzaron a documentar casos de mpox sin antecedente de viaje a países endémicos. Igualmente, se notificaban multitud de casos en varios países como Portugal, España o Italia, en una epidemia que finalmente afecta a más de 100 países, causando más de 90.000 casos y más de 100 muertes, en el mayor brote de mpox de la historia. Aunque en una primera valoración no fue considerado como tal, el virus fue declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública de importancia internacional en julio de 2022. El grupo poblacional más afectado es el de los hombres que tienen sexo con hombres. La expansión inicial de la enfermedad se vinculó a prácticas sexuales de riesgo durante fiestas o eventos organizados, y, con posterioridad, se diseminó rápidamente por múltiples países. Los contagios siguieron teniendo lugar, de forma mayoritaria, en el mismo grupo poblacional y en relación con contactos sexuales (Duque *et al.*, 2022; Martínez *et al.*, 2022; Vivanco *et al.*, 2022). La curva epidémica disminuyó notablemente a partir del verano de 2022. Diversos factores parecen haber contribuido al control del brote, tales

como la detección temprana y el posterior aislamiento, la diseminación rápida y, por tanto, la inmunización en algunos grupos transmisores, el cambio de comportamiento en algunos grupos de riesgo o la introducción de la vacunación y su alta aceptación. El virus, en la actualidad, continúa circulando en muchos de los países afectados, pero a un nivel significativamente más bajo. En la figura 4 se representa la curva epidémica del número de casos detectados en las diferentes regiones de la OMS en el tiempo. Otros grupos poblacionales, como mujeres y niños, también se vieron afectados, aunque en mucha menor medida, a través del contacto estrecho con otros casos. Esto ilustró la posibilidad de afectación en poblaciones vulnerables y la posibilidad de aparición de casos graves, como encefalitis o afectaciones oftalmológicas. El brote de 2022, así como el aumento de casos en el continente africano en décadas anteriores, se ha relacionado con el desvanecimiento de la inmunidad contra la viruela humana tras el cese de la vacunación masiva contra esta enfermedad, ya que la vacunación contra la viruela humana genera protección cruzada parcial contra mpox (Likos *et al.*, 2005; Nguyen *et al.*, 2021; Sham *et al.*, 2023).

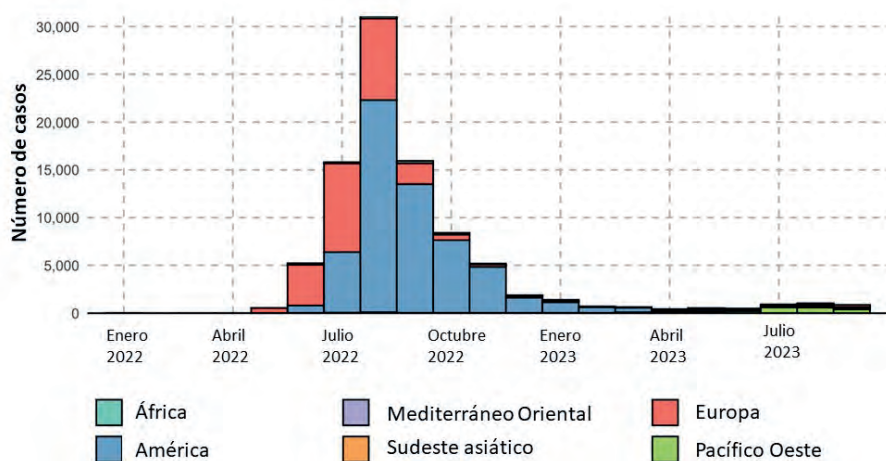
4. Cuadro clínico

Tras el contagio, el período de incubación puede durar hasta 21 días, pero la mayoría de los pacientes desarrolla la enfermedad dentro de la primera (más frecuentemente) o segunda semana tras la infección (Miura *et al.*, 2022). Las transmisiones más «invasivas», mediante

inoculación en la piel o las mucosas, se asocian a incubaciones más cortas, mientras que la transmisión respiratoria (gotas) suele presentar períodos de incubación más prolongados. Se han descrito infecciones asintomáticas, si bien se considera que la mayor parte de los pacientes infectados presenta algún tipo de sintomatología. La presentación clínica de las infecciones por mpox se ha clasificado en dos fases: la fase invasiva o de preerupción y la fase de erupción cutánea. La fase invasiva no siempre está presente clínicamente, pero cuando ocurre consiste en un cuadro prodrómico inespecífico (fiebre, dolor de cabeza, malestar, fatiga, mialgia, etc.), en el cual quizá la presencia de linfadenopatía en mpox destaque como uno de los signos diferenciales respecto a la viruela humana.

El lugar anatómico donde aparecen las lesiones cutáneas está influenciado por la vía de contagio. Así, en infecciones por vía respiratoria comienzan típicamente en la cara, mientras que en inoculaciones cutáneas comienzan en el sitio de inoculación. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, y suelen multiplicarse en los días posteriores. Las lesiones típicamente evolucionan de mácula a pápula, después a vesícula y luego a pústula, para posteriormente convertirse en costras. La formación de las costras refleja la reepitelización de la epidermis y alrededor de 2-4 semanas después del inicio de los síntomas las costras caen. Una vez desaparecidas todas las costras se considera que el individuo ya no es infeccioso. Sin embargo, puede existir riesgo de transmisión en pacientes presintomáticos y por secreciones genitales después de la fase de recuperación (Català *et al.*, 2022; Ogoina *et al.*, 2023; Thornhill *et al.*, 2022).

Se han descrito casos de recaída de una infección y también casos de reinfección por mpox. Aunque la mayoría de las infecciones se resuelven sin gravedad, el dolor faríngeo o anogenital puede llegar a ser muy intenso, requerir hospitalización y manejo farmacológico específico. Además, pueden existir complicaciones tales como sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas, sepsis, bronconeumonía, encefalitis o queratitis (Ogoina *et al.*, 2023; Pazos *et al.*, 2023). Las infecciones causadas por las cepas del clado I son, en general, más graves que las causadas por cepas del clado II y presentan una mortalidad mayor. Los pacientes inmunosuprimidos presentan mayor riesgo de cuadros graves y desenlaces mortales por la infección por mpox.



↑ Figura 4. Curva epidémica de casos de mpox en las diferentes regiones de la OMS por meses, notificados hasta el 30 de septiembre de 2023. Adaptado de World Health Organization (WHO) (2024), 2022-24 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends (en línea), Ginebra, WHO, <https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/>.

5. Diagnóstico

El diagnóstico diferencial clínico es amplio, ya que hay un buen número de enfermedades infecciosas que potencialmente pueden manifestarse de manera similar. Estas incluyen la varicela, otros poxvirus (viruela humana, *cowpox*, vaccinia, molusco contagioso), el sarampión, la sarna, la sífilis, otras infecciones bacterianas con manifestaciones cutáneas, etc. (Ogoina *et al.*, 2023). Sin embargo, también hay que señalar que, ante el aumento de casos de mpox, el entrenamiento clínico durante la epidemia se reforzó de manera notable, haciendo que el rendimiento diagnóstico solo por la presentación clínica llegue a ser significativamente superior al de las épocas en las que los casos de mpox eran anecdóticos.

El diagnóstico de confirmación se obtiene por las pruebas específicas de laboratorio. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para detección de genoma de mpox en lesiones cutáneas es la prueba diagnóstica de elección. Se recomienda muestrear más de una lesión cutánea para aumentar la sensibilidad. Existen varios métodos moleculares disponibles que detectan de manera sensible el genoma de mpox, y pueden diferenciar también el clado genético del virus. Se han descrito algunas cepas que presentan delecciones en algunas zonas de unión de los cebadores y la sonda de la PCR, por lo que la monitorización de las cepas circulantes es importante para asegurar una buena calidad del diagnóstico molecular. Con frecuencia, se han utilizado métodos de detección genérica para ortopoxvirus. Estos métodos no son específicos de mpox, pero pueden ser casi equivalentes a las PCR específicas en circunstancias donde solo hay una especie de ortopoxvirus circulando o pueden utilizarse como método de cribado inicial para posteriormente identificar la especie concreta de ortopoxvirus (Espy *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2010; Saijo *et al.*, 2008).

Se ha demostrado que, durante la fase aguda de la enfermedad, la biodistribución del virus es amplia, y puede detectarse el virus en muestras de orina, semen, heces, frotis faríngeo o sangre (Peiró-Mestres *et al.*, 2022). Las cantidades de virus presentes en estas muestras pueden ser elevadas, comparables a las de las lesiones cutáneas en algunas ocasiones, lo que indica que la liberación viral en multitud de fluidos biológicos puede tener un papel en la transmisión de la enfermedad. Las cantidades de virus presentes en las muestras clínicas van disminuyendo con el tiempo, pero es posible detectar virus, o al menos ADN viral, en

muestras como saliva o semen más de un mes después del inicio de los síntomas (Suñer *et al.*, 2023). No está claro, sin embargo, que la persistencia viral en algunos pacientes sea importante en la dinámica de transmisión de mpox.

Otros métodos de diagnóstico directo, como la detección de antígeno o el aislamiento viral, pueden emplearse, pero son mucho menos utilizados para el diagnóstico. La carga viral medida por PCR se correlaciona con la posibilidad de aislamiento del virus en cultivo celular (Paran *et al.*, 2022). La visualización al microscopio electrónico de las partículas virales es posible y tiene buen rendimiento, pero no es específica de mpox (Hyun, 2022; Moltrasio *et al.*, 2023).

Dentro de los métodos de diagnóstico indirectos, la detección de anticuerpos IgM e IgG contra el agente es uno de los pilares diagnósticos para muchas infecciones virales, pero no es el caso del mpox. Probablemente, el hecho de que el diagnóstico molecular del virus en muestras cutáneas sea robusto, fiable y relativamente sencillo de realizar ha limitado el desarrollo de otros métodos diagnósticos como la serología. Los anticuerpos de clase IgM se detectan en la primera semana desde el inicio de los síntomas, mientras que los anticuerpos IgG son detectables en la segunda semana (Karem *et al.*, 2005). El desarrollo de kits comerciales para la detección de anticuerpos frente a mpox ha sido reducido en comparación con otras infecciones virales, lo cual ha limitado su aplicación. Además, puede existir reacción cruzada serológica con anticuerpos frente a la vacuna de la viruela humana u otros ortopoxvirus relacionados. Por todas estas razones, la detección de anticuerpos ocupa un lugar poco relevante dentro del diagnóstico virológico de la infección por mpox.

6. Tratamiento

A fecha de esta revisión, no hay fármacos antivirales contra mpox aprobados para el tratamiento específico de la infección. Los tratamientos disponibles entran, por tanto, dentro del uso compasivo de fármacos, aunque hay ensayos clínicos en marcha e indicios de que algunos tratamientos pueden suponer una mejoría clínica en los pacientes. La droga más utilizada ha sido tecovirimat (TPOXX), fundamentalmente en pacientes con infección grave por mpox o con claros factores predisponentes para enfermedad grave (por ejemplo, enfermos inmunocomprometidos por una infección concomitante por VIH no controlada) (Calle-Prieto *et al.*, 2022; Mitjà *et al.*, 2023).

Tecovirimat se ha empleado en infecciones por mpox con afectación grave oral, ocular, faríngea, anal y genital. Aunque la tolerancia a este fármaco parece buena y se han observado evoluciones clínicamente favorables durante su uso, son necesarios más datos para conocer la efectividad real de este tratamiento contra mpox. Se considera que uno de los problemas del tecovirimat es la baja barrera genética de este fármaco y, de hecho, ya se han documentado resistencias (Smith *et al.*, 2023). Otros antivirales que se pueden ensayar son cidofovir y brincidofovir (profármaco de cidofovir). Dado que su uso puede inducir efectos adversos importantes, estos fármacos se utilizan en casos de infección grave, en combinación con tecovirimat o cuando este último está contraindicado (Ogoina *et al.*, 2023; Siegrist y Sassin, 2023).

7. Prevención

Dado el mecanismo de transmisión de mpox, es fundamental evitar el contacto con animales o personas infectadas, incluyendo objetos o materiales que hayan sido utilizados por un paciente infectado. Los poxvirus son altamente resistentes a la desecación y pueden persistir durante semanas en superficies contaminadas (Morgan *et al.*, 2022; Rheinbaben *et al.*, 2007).

Las vacunas contra la viruela humana pueden proteger contra mpox. Un estudio en República Democrática del Congo de los años noventa encontró que la mayoría (89 %) de los casi 300 casos observados entre 1980 y 1985 no habían sido vacunados contra la viruela humana (Ježek *et al.*, 1987). Mientras que el esquema de vacunación habitual incluye dos dosis de la vacuna, la falta de suministro hizo que para el brote de 2022 se tuviera que emplear menos cantidad y una sola dosis. A las dos semanas de la vacunación con una sola dosis, se encontró una protección del 78 % (IC 95 %: 54-89 %) contra mpox (Bertran *et al.*, 2023). Sin embargo, también se han reportado infecciones graves en individuos vacunados (Berens-Riha *et al.*, 2022). Otro estudio concluyó que la vacunación contra la viruela humana podría ofrecer protección frente a la enfermedad grave y muerte por mpox. La vacunación está indicada en grupos poblacionales con prácticas de riesgo para la infección por mpox, así como en profesionales que puedan estar expuestos al virus.

8. Perspectivas

La rapidez con la que surgió el brote global de mpox y comenzó a expandirse, que afectó a

más de 100 países en poco tiempo, subraya el potencial emergente de muchos patógenos virales, así como la imposibilidad de predecir la aparición de un nuevo agente de importancia en salud pública en la mayoría de las ocasiones. La curva epidémica de mpox ha mostrado un control de la expansión de la enfermedad relativamente rápido en el tiempo. No obstante, el mpox sigue circulando, aunque a un nivel mucho más bajo, fundamentalmente en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres. No es fácil determinar cuál será la diná-

mica de la enfermedad a medio y largo plazo. Por un lado, podría ocurrir que los casos sigan disminuyendo hasta volver a la situación de partida antes del 2022, con el virus fundamentalmente restringido a las zonas endémicas de África. Por otro lado, dada la continua transmisión actual ya comentada, existe la posibilidad de que se establezca como una infección de transmisión sexual de baja frecuencia, situación en la que el virus iría circulando a bajo nivel en poblaciones susceptibles, ocasionando brotes esporádicos. Finalmente, conside-

rando la historia de los poxvirus, sus variados mecanismos genéticos de adaptación y, en definitiva, el éxito evolutivo demostrado de estos patógenos, no deberíamos descartar la posibilidad de una mayor adaptación viral al ser humano. Por todo ello, la continua vigilancia clínica, epidemiológica y virológica son fundamentales, así como el refuerzo de la preparación y la respuesta de los sistemas de salud ante potenciales emergencias virales.

Bibliografía

- ADLER, H. [et al.] (2022). «Clinical features and management of human monkeypox: A retrospective observational study in the UK». *The Lancet Infectious Diseases* [en línea], 22 (8): 1153-1162. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6>.
- BERCHE, P. (2022). «Life and death of smallpox». *La Presse Médicale* [en línea], 51 (3): 104117. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104117>.
- BERENS-RIHA, N. [et al.] (2022). «Severe mpox (formerly monkeypox) disease in five patients after recent vaccination with MVA-BN vaccine, Belgium, July to October 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (48): 2200894. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.48.2200894>.
- BERTHAN, M. [et al.] (2023). «Effectiveness of one dose of MVA-BN smallpox vaccine against mpox in England using the case-coverage method: An observational study». *The Lancet Infectious Diseases* [en línea], 23 (7): 828-835. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00057-9>.
- BRENNAN, G. [et al.] (2023). «Molecular mechanisms of poxvirus evolution». *mBio* [en línea], 14 (1): e01526-22. <https://doi.org/10.1128/mbio.01526-22>.
- CALLE-PRIO, F. de la [et al.] (2022). «Tratamiento y prevención de la viruela del mono». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [en línea], 41 (10): 629-634. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2022.08.001>.
- CATALÀ, A. [et al.] (2022). «Monkeypox outbreak in Spain: Clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases». *The British Journal of Dermatology*, 187 (5): 765-772. <https://doi.org/10.1111/BJD.21790>.
- DOTY, J. B. [et al.] (2017). «Assessing monkeypox virus prevalence in small mammals at the human-animal interface in the Democratic Republic of the Congo». *Viruses* [en línea], 9 (10): 283. <https://doi.org/10.3390/V9100283>.
- DUQUE, M. P. [et al.] (2022). «Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (2): 2200424. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200424>.
- ELDE, N. C. [et al.] (2012). «Poxviruses deploy genomic accorions to adapt rapidly against host antiviral defenses». *Cell* [en línea], 150 (4): 831-841. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.05.049>.
- ESPY, M. J. [et al.] (2002). «Detection of smallpox virus DNA by LightCycler PCR». *Journal of Clinical Microbiology* [en línea], 40 (6): 1985-1988. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.6.1985-1988.2002>.
- GESSAIN, A. [et al.] (2022). «Monkeypox». *New England Journal of Medicine* [en línea], 387 (19): 1783-1793. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2208860>.
- GIGANTE, C. M. [et al.] (2022). «Multiple lineages of monkeypox virus detected in the United States, 2021-2022». *Science* [en línea], 378 (6619): 560-565. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.add4153>.
- HUDSON, P. N. [et al.] (2012). «Elucidating the role of the complement control protein in monkeypox pathogenicity». *PLoS ONE* [en línea], 7 (4): e35086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035086>.
- HYUN, J. (2022). «Poxvirus under the eyes of electron microscope». *Applied Microscopy* [en línea], 52 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/S42649-022-00080-3>.
- JEŽEK, Z. [et al.] (1987). «Human monkeypox: Clinical features of 282 patients». *The Journal of Infectious Diseases* [en línea], 156 (2): 293-298. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/156.2.293>.
- KALER, J. [et al.] (2022). «Monkeypox: A comprehensive review of transmission, pathogenesis, and manifestation». *Cureus* [en línea], 14 (7): e26531. <https://doi.org/10.7759/cureus.26531>.
- KAREM, K. L. [et al.] (2005). «Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox: Use of immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 North American outbreak». *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* [en línea], 12 (7): 867-872. <https://doi.org/10.1128/CDLI.12.7.867-872.2005>.
- KHODAKEVICH, L. [et al.] (1986). «Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature». *The Lancet* [en línea], 327 (8472): 98-99. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90748-8>.
- LEFKOWITZ, E. J. [et al.] (2018). «Virus taxonomy: The database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)». *Nucleic Acids Research* [en línea], 46 (D1): D708-D717. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKX932>.
- LI, Y. [et al.] (2010). «Real-time PCR assays for the specific detection of monkeypox virus West African and Congo Basin strain DNA». *Journal of Virological Methods* [en línea], 169 (1): 223-227. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2010.07.012>.
- LIKOS, A. M. [et al.] (2005). «A tale of two clades: Monkeypox viruses». *The Journal of General Virology* [en línea], 86 (10): 2661-2672. <https://doi.org/10.1099/VIR.0.81215-0>.
- LUM, F. M. [et al.] (2022). «Monkeypox: Disease epidemiology, host immunity and clinical interventions». *Nature Reviews Immunology* [en línea], 22 (10): 597-613. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00775-4>.
- MARTÍNEZ, J. I. [et al.] (2022). «Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (27): 2200471. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471>.
- MITJÀ, O. [et al.] (2023). «Mpox in people with advanced HIV infection: A global case series». *Lancet* [Londres, Reino Unido] [en línea], 401 (10380): 939-949. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00273-8>.
- MUURA, F. [et al.] (2022). «Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (24): 2200448. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200448>.
- MOLTRASIO, C. [et al.] (2023). «Monkeypox: A histopathological and transmission electron microscopy study». *Microorganisms* [en línea], 11 (7): 1781. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071781>.
- MONZÓN, S. [et al.] (2022). «Changes in a new type of genomic accorion may open the pallets to increased monkeypox transmissibility». *bioRxiv* [en línea]. <https://doi.org/10.1101/2022.09.30.510261>. [Edición preliminar]
- MORGAN, C. N. [et al.] (2022). «Environmental persistence of monkeypox virus on surfaces in household of person with travel-associated infection, Dallas, Texas, USA, 202». *Emerging Infectious Diseases Journal* [en línea], 28 (10): 1982-1989. <https://doi.org/10.3201/EID2810.221047>.
- MOSS, B. (2012). «Poxvirus cell entry: How many proteins does it take?». *Viruses* [en línea], 4 (5): 688-707. <https://doi.org/10.3390/V4050688>.
- (2013). «Poxvirus DNA replication». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [en línea], 5 (9): a010199. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A010199>.
- NGUYEN, P. Y. [et al.] (2021). «Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017-2020». *Emerging Infectious Diseases* [en línea], 27 (4): 1007-1014. <https://doi.org/10.3201/eid2704.203569>.
- OGOINA, D. [et al.] (2023). «Clinical review of human monkeypox». *Clinical Microbiology and Infection* [en línea], 29 (12): 1493-1501. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.09.004>.
- PARAN, N. [et al.] (2022). «Monkeypox DNA levels correlate with virus infectivity in clinical samples, Israel, 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (35): 2200636. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.35.2200636>.
- PAZOS, M. [et al.] (2023). «Characteristics and management of ocular involvement in individuals with monkeypox disease». *Ophthalmology* [en línea], 130 (6): 655-658. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2023.02.013>.
- PEIRÓ-MESTRES, A. [et al.] (2022). «Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (28): 2200503. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503>.
- RABAAN, A. A. [et al.] (2023). «An updated review on monkeypox viral diseases: Emphasis on genomic diversity». *Biomedicine* [en línea], 11 (7): 1832. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071832>.
- REYNOLDS, M. G. [et al.] (2010). «A silent enzootic of an orthopoxvirus in Ghana, West Africa: Evidence for multi-species involvement in the absence of widespread human disease». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [en línea], 82 (4): 746-754. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.2010.09-0716>.
- RHEINBACH, F. von [et al.] (2007). «Environmental resistance, disinfection, and sterilization of poxviruses». En: MERCER, A. A. [et al.] (ed.). *Poxviruses* [en línea]. Suiza: Birkhäuser Basel, p. 397-405. <https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7557-7_19>.
- SAIJO, M. [et al.] (2008). «Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: Differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains». *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 61 (2): 140-142.
- SEANG, S. [et al.] (2022). «Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus». *The Lancet* [en

- línea], 400 (10353): 658-659. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01487-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01487-8)>.
- SENKEVICH, T. G. [et al.] (2021). «Ancient gene capture and recent gene loss shape the evolution of orthopox-virus-host interaction genes». *MBio* [en línea], 12 (4): e0149521. <<https://doi.org/10.1128/mbio.01495-21>>.
- SHAM, S. [et al.] (2023). «The changing global epidemiology of re-emerging human monkeypox virus infection: A systematic review». *Cureus* [en línea], 15 (9): e45123. <<https://doi.org/10.7759/cureus.45123>>.
- SEGRIST, E. A.; SASSINE, J. (2023). «Antivirals with activity against mpox: A clinically oriented review». *Clinical Infectious Diseases* [en línea], 76 (1): 155-164. <<https://doi.org/10.1093/cid/ciac622>>.
- SMITH, T. G. [et al.] (2023). «Tecovirimat resistance in mpox patients, United States, 2022-2023». *Emerging Infectious Diseases* [en línea], 29 (12): 2426-2432. <<https://doi.org/10.3201/EID2912.231146>>.
- SUÑER, C. [et al.] (2023). «Viral dynamics in patients with monkeypox infection: A prospective cohort study in Spain». *The Lancet Infectious Diseases* [en línea], 23 (4): 445-453. <[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00794-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00794-0)>.
- THORNHILL, J. P. [et al.] (2022). «Monkeypox virus infection in humans across 16 countries - April-June 2022». *The New England Journal of Medicine* [en línea], 387 (8): 679-691. <<https://doi.org/10.1056/NEJMOA2207323>>.
- VIVANCOS, R. [et al.] (2022). «Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022». *Eurosurveillance* [en línea], 27 (2): 2200422. <<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200422>>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2023). *Mpox (monkeypox)* [en línea]. <https://www.who.int/health-topics/monkeypox#tab=tab_1>.
- YU, X. [et al.] (2023). «Mpox virus: Its molecular evolution and potential impact on viral epidemiology». *Viruses*, 15 (4): 995. <<https://doi.org/10.3390/V15040995/S1>>.