

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2023;120(4):181-192



Viruela del mono: una enfermedad emergente

Madariaga-Torres Lucila ^a; Cobo-Cabada Aitor^a

a) Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Bizkaia. España.

Recibido el 12 de agosto de 2023; aceptado el 5 de septiembre de 2023

Resumen:

La viruela del mono es una zoonosis causada por un poxvirus aislado por primera vez en 1958, que ha sido considerada como una forma leve de viruela. Dicha enfermedad, conocida en humanos desde 1970, es endémica en varios países de África Central y Occidental, causando en estos países brotes cada vez más frecuentes que han afectado especialmente a la República Democrática del Congo (RDC). Han ocurrido también algunos brotes fuera de África, pero hasta el año 2022 siempre en relación con viajes o con contacto con animales infectados llegados de dicho continente. Esta enfermedad está considerada una enfermedad emergente.

En el año 2022 sin embargo se ha producido un extenso brote que fue controlado hacia finales de año, con miles de casos especialmente en Europa y América, y con transmisión comunitaria. La gran mayoría de los casos han afectado a hombres que han manifestado tener relaciones sexuales con otros hombres, por lo que el contacto sexual en estos grupos ha sido una de las formas fundamentales de expansión del brote.

La importancia de este extenso brote ha intensificado la investigación y el conocimiento de esta enfermedad, así como ha obligado a establecer herramientas para su control. Estas herramientas han sido fundamentalmente medidas destinadas a evitar el contacto estrecho persona a persona, tanto en las relaciones sexuales como en encuentros sociales y por otra parte la vacunación pre y pos exposición en personas especialmente en riesgo. Para dicha vacunación se han utilizado las vacunas de tercera generación contra la viruela sobre la base de la protección cruzada que pueden ofrecer.

Esta enfermedad es uno de los principales objetivos de la estrategia *One Health*, que puede rentabilizar mejor la investigación y el conocimiento para establecer medidas de control, actuando en todos los determinantes posibles del surgimiento y expansión de los brotes.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Viruela del mono.
Viruela.
Orthopoxvirus.
Brote.
Vacuna.
Nigeria.
República Democrática del Congo.
One Health.

GILTZA-HITZAK

Tximinoaren baztanga.
Baztanga.
Orthopoxvirus.
Agerraldia.
Txertoa.
Nigeria.
Errepublika Demokratikoa
Kongokoa.
One Health.

Tximinoaren baztanga: gaixotasun emergentea

Tximinoaren baztanga 1958an lehen aldiz isolatutako poxvirus batek eragindako zoonosia da, baztanga forma arintzat hartua izan dena. Gaixotasun hori, 1970etik gizakiengan ezaguna, endemikoa da Afrika Erdialdeko eta Mendebaldeko hainbat herrialdetan, eta herrialde horietan gero eta ugariagoak diren agerraldiak eragiten ditu, bereziki Kongoko Errepublika Demokratikoari (RDC) eragin diotenak. Afrikatik kanpo ere agerraldi batzuk izan dira, baina 2022. urtera arte beti bidaiekin edo kontinente horretatik iritsitako animalia infektatuekin kontaktuan egotearekin lotuta. Gaixotasun hori gaixotasun emergentetzat hartzen da.

2022an, ordea, agerraldi zabal bat izan da, urtearen amaiera aldera kontrolatu zena, eta milaka kasu izan dira, bereziki Europan eta Amerikan, eta komunitate-transmisioarekin. Kasu gehienek beste gizon batzuekin sexu-harremanak dituztela adierazi duten gizonen eragin diete, eta, beraz, talde horietan sexu-harremana izatea izan da agerraldia hedatzeko funtsezko moduetako bat.

Agerraldi zabal horren garrantziak gaixotasun horren ikerketa eta ezagutza areagotu ditu, baita hura kontrolatzeko tresnak ezartzera behartu ere. Tresna horiek, funtsean, pertsonen arteko kontaktu estua saihesteko neurriak izan dira, bai sexu-harremanetan, bai gizarte-topaketetan, eta, bestalde, bereziki arriskuan dauden pertsonen esposizioaren aurreko eta ondorengo txertoa. Txertaketa horretarako baztangaren aurkako hirugarren belaunaldiko txertoak erabili dira, eskaini dezaketen babes gurutzatua oinarri hartuta.

Gaixotasun hau One Health estrategiaren helburu nagusietako bat da, ikerketa eta ezagutza hobeto errentagarri bihur baititzake kontrol-neurriak ezartzeko, agerraldien sorraren eta hedapenaren determinatzaile posible guztietan jardunez.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Monkeypox.
Smallpox.
Orthopoxvirus.
Outbreak.
Vaccine.
Nigeria.
Democratic Republic of
Republic of the Congo.
One Health.

Monkeypox: an emerging disease

Monkeypox is a zoonosis caused by a poxvirus first isolated in 1958, initially considered a mild form of smallpox. This disease, known in humans since 1970, is endemic in various countries in Central and West Africa, leading to increasingly frequent outbreaks, particularly affecting the Democratic Republic of the Congo (DRC). Although some outbreaks have occurred outside of Africa, until 2022, they were always linked to travel or contact with infected animals from the continent. This disease is considered an emerging infectious disease.

However, in 2022, an extensive outbreak occurred and was brought under control by the end of the year, with thousands of cases, especially in Europe and America, including community transmission. The majority of cases affected men who reported having sexual relations with other men, making sexual contact within these groups a fundamental factor in the outbreak's spread.

The significance of this extensive outbreak has heightened research and understanding of the disease, necessitating the establishment of tools for its control. These tools primarily involve measures to prevent close person-to-person contact, both in sexual relations and social encounters. Additionally, pre- and post-exposure vaccination has been crucial, especially for individuals at high risk. Third-generation smallpox vaccines have been utilized based on the cross-protection they can offer.

This disease is a major focus of the One Health strategy, which leverages research and knowledge to establish control measures by addressing all possible determinants of the emergence and spread of outbreaks.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Actualmente el 75% de las enfermedades infecciosas denominadas “*emergentes*” son de origen zoonótico

y las zoonosis suponen un 60% de las enfermedades que afectan al ser humano, una gran parte de las cuales tienen naturaleza vírica. Hay numerosos determi-

nantes que afectan a la interfaz animal-humano en los ecosistemas donde tanto animales como humanos nos desenvolvemos. Las concentraciones de población en grandes núcleos, los cambios en los usos de la tierra, la deforestación, el calentamiento global, el comercio y los viajes internacionales. Estos factores aumentan el riesgo de que microorganismos que permanecían relativamente confinados en reservorios animales, entren en contacto con el ser humano y produzcan la emergencia de nuevas enfermedades infecciosas como casos aislados, brotes o pandemias^{1,2}.

El ejemplo más reciente de esta amenaza ha sido el brote mundial de viruela del mono (en inglés monkeypox, actualmente mpox), ocurrido en el año 2022 y que ha determinado que la OMS declarara una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) que aún está activa³. A diferencia de situaciones anteriores y por primera vez, hemos asistido a un gran brote de viruela del mono que ha afectado a muchos países donde no estaba anteriormente presente, incluidos países de la Unión Europea, entre ellos España, con un elevado número de casos. A 12 de julio de 2023, los centros para el Control y Prevención de las Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC) recogían 88.122 casos confirmados, 86.389 de los cuales en lugares donde antes nunca se había registrado esta enfermedad. Ha habido casos en 112 lugares, 105 de ellos sin antecedentes de esta enfermedad. Se habían contabilizado hasta esa fecha 148 muertes en total⁴. La letalidad global para este brote está estimada en un 0,03%^{5,6}. Aunque por lo tanto el brote ha tenido una letalidad baja, cuando ha afectado a personas en situaciones de inmunodepresión, en particular personas infectadas por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) se han descrito formas más severas⁷. El brote se ha controlado a lo largo del año 2022, observándose tanto en América como en Europa una progresiva disminución de los casos desde el mes de agosto del 2022, si bien aún se siguen observando algunos casos⁸.

El extenso brote que ha tenido lugar durante el año 2022 ha concentrado mucho interés de nuevo en esta enfermedad y en distintas publicaciones se han puesto en evidencia diferencias respecto al conocimiento previo de la misma, que algunos denominan "*forma clásica*"⁹⁻¹³. Han aparecido características nuevas tanto en cuanto a la presentación clínica, a la transmisión, a la población afectada, al periodo de incubación y a la letalidad^{9,13}. Las personas afectadas en este brote no tenían historia de viajes a África ni ninguna otra relación epidemiológica con zonas endémicas. Si tradicionalmente la viruela del mono se describe como una erupción pustulosa monomórfica generalizada y las lesiones genitales son raras, en muchos de los casos vistos en el brote del año 2022 el exantema genital precedió al exantema pustular generalizado, que a menudo fue menor y muchas veces pleiomórfico. Esta presentación clínica ha he-

cho pensar que el área genital es el sitio de infección primaria, dando lugar a una erupción localizada, que a veces es seguida por una infección diseminada secundaria.

El brote del año 2022 ha estado impulsado por la transmisión de persona a persona a diferencia de brotes anteriores en los que la transmisión entre personas fue mucho menos frecuente. Aunque la gran mayoría de los casos (más del 90%) se han dado en hombres que manifestaron tener sexo con otros hombres (HSH), cualquier persona, más allá de su orientación sexual o identidad de género, que haya tenido contacto personal cercano con alguien que tenga viruela símica está en riesgo^{14,15}.

Se piensa que, en este brote, el virus estaría transmitiéndose a través de una erupción primaria localizada, sin el requisito de que se establezca una infección generalizada. Esto podría facilitar la evolución de variantes y también podría facilitar la co-transmisión de múltiples variantes. Podríamos estar viendo una adaptación del virus de la viruela del mono a la transmisión humana. Si así fuera, las adaptaciones deberían verse más fácilmente en los genomas que se secuencian a partir de lesiones exantemáticas primarias¹⁶. (Según un estudio realizado en Reino Unido, se requiere un periodo de aislamiento de 16 a 23 días para detectar al 95% de las personas con infección potencial¹⁷).

La viruela del mono.

El virus que causa la viruela del mono (MPXV) fue aislado por primera vez en 1958 en monos transportados desde Singapur a Dinamarca. La enfermedad de estos monos se atribuyó al principio al virus de la viruela humana pero posteriormente se aisló de los animales enfermos un virus diferente que se denominó "*monkey pox virus*"¹⁸. El primer caso de viruela del mono en humanos se diagnosticó en un bebé de nueve meses en Zaire en 1970.

Los estudios virológicos han clasificado a este virus en la familia Poxviridae, género Orthopoxvirus. A este mismo género pertenecen otros virus que afectan a los seres humanos, como el virus vaccinia, el virus del molusco contagioso y el virus de la viruela humana. La viruela del mono se ha considerado una forma más leve de viruela, aunque tras la erradicación de dicha enfermedad, este poxvirus está considerado como el de mayor trascendencia para la salud humana^{19,20}. La viruela se declaró erradicada desde 1980, tras las exhaustivas campañas de vacunación y vigilancia llevadas a cabo desde 1967. Tras dicha erradicación, la vacuna contra la viruela dejó de administrarse y por lo tanto llevamos más de 40 años sin utilizar dicha vacuna en ningún país de mundo.

La viruela del mono es endémica en algunos países africanos. Desde el punto de vista filogenético, se han distinguido clásicamente dos clados correspondientes a dos zonas geográficas en África: el clado de África Occidental y el clado de África Central, este

último considerado el más virulento. En la revisión sistemática de Bunge y cols.²¹ se recoge un 10,6% de mortalidad para el clado de África Central, un 3,6% para el clado de África Occidental.

Tanto el rango de huéspedes como la virulencia de los ortopoxvirus, se ha intentado explicar a través de estudios genéticos. El virus de la viruela tiene el genoma más pequeño de los ortopoxvirus y le faltan algunos genes accesorios que se han perdido o fragmentado. Esta pérdida de genes podría ser responsable de que este virus tenga como único huésped al hombre y su virulencia sea alta²². En comparación, el MPXV tiene un número mayor de genes accesorios y su rango de huéspedes es más amplio. En el trabajo de Kugelman y cols.²³ estudiaron los genomas de 60 cepas de MPXV aisladas entre 2005 y 2007 observándose la pérdida de genes en un 16,7% de las mismas, lo que, para estos autores, presentaba correlación con la transmisión persona-persona.

También la virulencia está probablemente en función de determinados genes que constituyen una familia de genes de virulencia ortólogos²⁴⁻²⁶. En 2005, Likos y cols. realizaron un estudio comparativo de las cepas responsables del brote en EE.UU. en 2003 con respecto a las cepas responsables de los casos en la República Democrática del Congo, confirmando diferencias clínicas, de transmisibilidad y de virulencia que consideraron atribuibles a cambios genéticos y no a la edad o estado previo de vacunación²⁶.

Hasta 2022 esta enfermedad se ha presentado en brotes relativamente reducidos y localizados, tanto en África como fuera de África²⁷. En los años 70 (s. XX) se fueron conociendo casos en humanos transmitidos desde animales y excepcionalmente se documentó transmisión entre personas²⁸.

Los casos de esta enfermedad en humanos han ido aumentando desde los años 70 (s. XX) sobre todo en África, y por tanto está considerada una zoonosis emergente. En la revisión publicada en 2018 por Sklenovská y cols. se recogen los casos sospechosos y confirmados en diferentes países del mundo hasta 2018. La República Democrática del Congo (RDC) ha sido el país africano donde se han diagnosticado más casos, incrementándose el riesgo por un factor de 20 al comparar el riesgo estimado en la década de los años 80 (s. XX) y el riesgo estimado en 2006-2007^{20,29-31}. En el brote de 2013 en el área de Bokungu se produjeron 104 casos (incremento del 600% respecto a los casos de 2011 y 2012). La tasa media de ataque secundario fue del 50% (muy superior a lo estimado en brotes anteriores)³²⁻³⁴. En la RDC, la zoonosis ha ocurrido predominantemente en niños en edad escolar en áreas rurales, que se dedican a la caza menor. Uno de los principales brotes recientes ha sido el de Nigeria en 2017^{20,32,35-39}. Este importante brote involucró predominantemente a hombres de 25 a 40 años de edad en áreas urbanas o periurbanas, sin una conexión obvia con presuntos reservorios animales³⁹.

El virus había causado también algunos brotes fuera de África antes del año 2022. El primero en 2003 en EE.UU. fue originado por unos perros de la pradera que se vendieron como mascotas, que resultaron infectados al haber sido almacenados durante su importación con roedores provenientes de Gana. El brote se extendió rápidamente por 6 estados y afectó a 71 personas, siendo la primera vez que se detectaba este virus en el hemisferio oeste. No se documentó transmisión humano-humano⁴⁰. Desde septiembre de 2018 a noviembre de 2021 se han producido algunos otros brotes fuera de África: 3 casos en la Unión Europea, en Reino Unido⁴¹, un caso en Israel³⁷ y otro en Singapur. Dos de los tres casos del Reino Unido tenían historia de viaje reciente a Nigeria, donde estaba ocurriendo el brote importante antes mencionado^{39,41,42}. El tercero fue un trabajador sanitario contagiado, único caso en el que se documentó transmisión persona a persona⁴³. En julio de 2021 se confirmó un caso de viruela del mono en un ciudadano estadounidense que viajó de Nigeria a los Estados Unidos y en noviembre de 2021 se presentó otro caso en otro residente estadounidense que había regresado recientemente de Nigeria a los Estados Unidos⁴⁴.

Hay todavía mucho desconocimiento sobre la historia natural de la enfermedad. No están aún bien definidos los reservorios de este virus, ni tampoco los mecanismos de transmisión entre animales y personas⁹. En 1986 pudo aislarse el virus (MPXV) de una ardilla salvaje⁴⁵; en 2012 de un mono enfermo en Costa de Marfil⁴⁶. Se han realizado algunos estudios serológicos de prevalencia en animales salvajes como el de Doty y cols.⁴⁷. En este estudio se encontraron anticuerpos frente a ortopoxvirus en algunos de los animales estudiados, sin embargo, los resultados no fueron del todo concluyentes entre otras cosas porque los anticuerpos detectados no eran específicos de virus de la viruela del mono y podían corresponder a otros poxvirus. En ningún animal se encontró genoma del virus por PCR. Actualmente los candidatos más probables para ser el reservorio son varios géneros de ardillas y ratas. Los monos, que pueden ser infectados, se consideran probables huéspedes intermediarios o accidentales⁹. Los determinantes precisos de este "derrame" (spillover) del virus desde su reservorio natural zoonótico hacia otros huéspedes, no están claros, pero se cree que se puede producir durante la caza, por mordeduras y durante el transporte, la matanza o el consumo de animales infectados.

Está establecido que el virus se transmite por contacto directo con los fluidos corporales o lesiones y por gotitas de aparato respiratorio procedentes del huésped intermediario o de un caso humano índice. El contacto directo incluye el sexo oral, anal o vaginal, tocar los genitales (pene, testículos, labios y vagina) o el ano de una persona con viruela del mono; abrazos, masajes y besos y contacto cara a cara prolonga-

do. Se considera que el riesgo de contraer la viruela del mono es bajo al tocar objetos, telas y superficies que hayan sido utilizadas por alguien con viruela del mono y que no hayan sido desinfectadas, como ropa, ropa de cama, toallas, artículos fetichistas o juguetes sexuales⁴⁸.

Como se ha dicho, durante este brote se ha observado cómo la gran mayoría de los casos se han producido en el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y la transmisión ha ocurrido probablemente durante el contacto sexual. Una de las cuestiones que se ha discutido es si debe incorporarse esta enfermedad como una ITS en determinados contextos o no^{49,50}, si bien, en la práctica, se recomienda considerarla como tal.

En los estudios realizados a raíz del brote de año 2022, se ha detectado ADN del virus mediante PCR en semen de hombres infectados, en algunos casos con capacidad de replicación viral, pero hasta la fecha no se han informado casos en los que la exposición al semen haya podido ser identificada como el único modo posible de transmisión del virus (p. ej., el uso de semen para la fecundación *in vitro*). La transmisión a través de la exposición al semen, como a través del contacto sexual receptivo anal, vaginal u oral, es particularmente difícil de evaluar, ya que dicha exposición generalmente ocurre en el contexto del sexo que incluye el contacto piel con piel. Las concentraciones de ADN viral en el semen han sido más bajas que las observadas en las lesiones cutáneas. Así pues, aunque los datos epidemiológicos indican que la exposición al semen podría transmitir la infección, en este momento los datos son insuficientes para respaldar definitivamente esta posibilidad⁵¹.

A raíz del brote ocurrido en el año 2022, se ha revisado la clasificación filogenética de este virus y se ha propuesto distinguir tres clados que se han denominado I, IIa (o clado 2) y IIb (o clado 3)^{52,53}. Dentro de este último clado se han podido distinguir varios sublinajes (A1, A2, A1.1 y B1). El clado I se corresponde con el anterior clado de África Central y los clados IIa y IIb corresponden al anterior clado de África Occidental. Estos tres clados representan una profunda diversidad del virus MPXV, acumulada durante muchos años de evolución en el reservorio animal. Los genomas muestreados entre 2017 y 2019 en Reino Unido, Israel, Nigeria y Singapur y en el brote global de 2022 se encontrarían en el clado IIb, sublinaje B1.

Dado que los virus de este clado se han estado potencialmente transmitiendo de persona a persona en docenas de países y durante varios años, se ha postulado la aparición evolutiva de una ruta de transmisión distinta que supondría un nuevo punto evolutivo de este virus, ahora humano (hMPXV1)⁵³. Se ha determinado que el MPXV 2022 difiere de los virus relacionados de 2018-2019 estudiados en una media de 50 polimorfismos de un solo nucleótido, lo que supone una diversificación acelerada⁵⁴. La hipermutación observada podría sugerir la acción poten-

cial de las enzimas tipo 3 (APOBEC3) del polipéptido catalítico que edita el ARNm de la apolipoproteína B en la edición del genoma viral⁵⁵.

Inmunidad y protección cruzada

Las respuestas defensivas contra un ortopoxvirus son capaces de actuar contra otros ortopoxvirus y dar como resultado niveles variables de protección dependiendo de cuán estrechamente relacionados estén dichos virus. Esta reactividad cruzada se atribuye principalmente a dos factores. En primer lugar, el alto grado de similitud genética entre los ortopoxvirus⁵⁶. Esto es especialmente importante porque implica a proteínas inmunológicamente relevantes lo que lleva a un gran número de epitopos inmunes compartidos^{57,58}. Se ha descrito por ejemplo un epítipo común a los ortopoxvirus situado en la envuelta que es la diana de anticuerpos neutralizantes protectores⁵⁹. Así, la protección cruzada entre poxvirus y particularmente entre el virus de la viruela y el virus de la viruela del mono está asumida.

En segundo lugar, la protección cruzada se debería a la amplitud de la respuesta humoral, con anticuerpos dirigidos contra al menos 24 proteínas estructurales y de membrana⁶⁰⁻⁶². Los anticuerpos neutralizantes se han tomado como un correlato de la protección contra la viruela en humanos y contra otros ortopoxvirus en modelos animales, si bien la protección contra estos virus no está bien aclarada aún⁶³.

En lo que respecta a las células T, aunque no son clásicamente consideradas esenciales para la protección contra la infección, sí contribuyen a la eliminación viral. De manera similar, las respuestas de las células T se activan por el reconocimiento de epitopos dentro de una amplia diversidad de proteínas virales, con células TCD4+ reconociendo preferentemente proteínas estructurales⁶¹, mientras que las células TCD8+ se dirigen contra proteínas producidas tempranamente en el ciclo de vida viral (p. ej., factores de virulencia^{64,65}).

Vacunas y vacunación

Además de otras medidas fundamentales de protección, recomendadas tanto en las relaciones sexuales como en encuentros sociales, existe consenso sobre que la vacunación es una herramienta valiosa que puede utilizarse para proteger contra esta enfermedad. Si bien no existe ninguna vacuna desarrollada específicamente contra el virus de la viruela del mono, sí existe desde hace tiempo la convicción de que la vacunación contra la viruela sirve de protección frente a ella⁶⁶. Los mecanismos de protección cruzada mencionados anteriormente son el fundamento de la utilidad de las vacunas contra la viruela para controlar los brotes de viruela del mono y existen algunos datos experimentales en esta dirección. Experimentos con macacos vacunados con la vacuna de primera generación Dryvax han mostrado que los

anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna (y no los linfocitos T) protegen a los monos frente a la viruela del mono⁶⁷. Se ha demostrado también recientemente que los anticuerpos residuales presentes en individuos nacidos antes de 1974 en Países Bajos y vacunados frente a la viruela, son capaces de neutralizar el virus de la viruela del mono⁶⁸.

Por otro lado, históricamente se han conocido más casos de viruela del mono en personas no vacunadas que vacunadas y algunos autores sugieren que el tiempo transcurrido desde el cese de la vacunación frente a la viruela humana está afectando a la epidemiología de la viruela del mono^{21,30,33,69-71}. La edad de presentación ha subido a partir de 1980 desde los 4 años de media en los setenta a los 21 años entre 2010 y 2019, y una de las explicaciones a este hecho es su posible relación con la situación de protección frente a la viruela, cada vez más débil^{21,47,72}.

Respecto al brote de Nigeria ocurrido en 2017-2020 por ejemplo, algunos autores creen que fue impulsado por una combinación de crecimiento de la población, acumulación de cohortes no vacunadas y disminución de la inmunidad a la vacuna contra la viruela⁷³. Otros autores, sin embargo, llegan a la conclusión de que no puede relacionarse hoy por hoy la epidemiología cambiante de la viruela del mono con el cese de la vacunación frente a la viruela⁷⁴.

Existen tres generaciones de vacunas contra la viruela humana. Las de primera y segunda generación (Dryvax producida en piel de animal, VAC Elstree cultivada en membrana corioalantoidea y ACAM2000 en cultivos celulares) están hechas con virus vivos (atenuados) y por lo tanto no pueden administrarse a personas con problemas de inmunosupresión. En una revisión reciente en la que se recogen datos de protección a partir de estudios de vigilancia realizados en África Central en los años 1980 y años posteriores en situaciones de brotes ocurridos en esas áreas y respaldados por estudios en animales (principalmente primates no humanos), se establece una efectividad del 85%^{75,76}. No hay que olvidar que la efectividad puede variar mucho según factores de riesgo y comorbilidades clínicas.

Las de tercera generación están hechas con el virus vaccinia Ankara modificado (Ankara-Bavarian Nordic, MVA-BN), atenuado hasta el punto de no poder replicarse en células humanas. Su eficacia se estableció en un estudio de no inferioridad en cuanto a la inducción de anticuerpos por comparación con ACAM200077. Son distribuidas con tres nombres comerciales distintos por Bavarian Nordic: Jynneos, Imvanex e Imvamune. La Agencia Europea del Medicamento recomendó el uso de Imvanex contra la viruela humana desde el 22 de julio de 2022. No están contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos⁷⁵.

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 vacunas, por las dificultades en su producción y la alta demanda,

desde el Ministerio de Sanidad se implementaron unos estrictos criterios de vacunación centrados en la profilaxis preexposición y la profilaxis posexposición, con especial énfasis en las personas menores de 45 años con prácticas sexuales consideradas de alto riesgo⁷⁸.

Por ahora existen pocos datos sólidos de la efectividad de las vacunas de tercera generación frente a la viruela del mono, pero los datos que se van obteniendo indican protección. Aunque la infección puede aparecer después de una dosis de vacuna, la enfermedad se vuelve menos grave desde el punto de vista clínico y se reducen las hospitalizaciones^{13,79}. Las personas vacunadas también pueden infectarse. Recientemente está descrito un grupo de casos en Chicago, el 50% de los cuales estaban vacunados⁸⁰.

Zaack y cols. han mostrado recientemente que los anticuerpos neutralizantes del MPXV pueden detectarse después de la infección por MPXV y después de la vacunación histórica contra la viruela. Sin embargo, una serie de dos dosis de la vacuna de MVA-BN en individuos no vacunados produce niveles relativamente bajos de anticuerpos neutralizantes de MPXV. Una tercera vacunación con la misma vacuna basada en MVA aumenta significativamente la respuesta de anticuerpos. Los autores concluyen que los estudios de cohortes después de vacunados los individuos son necesarios para evaluar la eficacia de la vacuna en las poblaciones en riesgo⁶⁸.

En España se ha presentado recientemente un análisis de la efectividad de la vacuna (EV) MVA-BN frente a la infección por el virus de la viruela humana (MPOXV) entre la población que recibe profilaxis preexposición (PrEP) para prevenir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El estudio se realizó en 15 comunidades autónomas y comprende el periodo desde que se indicó la vacunación pre-exposición frente a mpox (12 de julio de 2022) en la población del estudio hasta la primera fecha de extracción de la información por parte de las comunidades autónomas participantes (12 de diciembre de 2022). Se analizaron 10.449 personas, de las que un 56% se había vacunado con al menos una dosis durante el periodo de estudio, y se registraron 431 casos de infección por mpoxv. Los resultados del análisis principal del estudio muestran una protección importante frente a la infección por mpoxv con la administración de al menos una dosis de vacuna MVA-BN. A partir del día 7 tras la vacunación, se estimó una EV del 65% (intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 23%; 88%) y, a partir del día 14, del 79% (IC95%: 33%; 100%). Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios realizados en el Reino Unido, Estados Unidos e Israel, si bien con metodologías o en grupos de población diferentes. En el grupo de personas menores de 50 años, asumiendo que no recibieron la vacunación frente a viruela en la infancia por su retirada del calendario vacunal, se estimó una EV del 72% (IC95% 21%; 94%) a partir del día 7

post-vacunación, y en 85% (IC95% 41%; 100,0%) a partir del día 14. No se registró ningún caso de infección tras la administración de la segunda dosis de vacuna, por lo no se puede evaluar la EV de la pauta de dos dosis. Debido a que la vacunación pre-exposición se inició cuando la incidencia de mpox estaba disminuyendo, la EV debe interpretarse como la protección en el periodo inmediato tras la vacunación, siendo difícil estimar la duración de la protección otorgada por una única dosis. Igualmente, no es posible extrapolar los resultados obtenidos en la población de este estudio a otros grupos, como población con diagnóstico de infección por VIH o con inmunodepresión, o en población general con un menor riesgo de infección⁸¹.

Por lo que se refiere a estudios de efectividad en zonas endémicas, se ha publicado un trabajo en la República del Congo, iniciado en 2017, para evaluar la efectividad, inuogenicidad y seguridad de la vacunación con Imvamune en los trabajadores sanitarios. Los autores destacan que con el programa de vigilancia MPX y el estudio de la vacuna Imvamune llevado a cabo, se ha creado la oportunidad de hacer un buen uso de las contramedidas médicas contra la viruela en las poblaciones que las necesitan, al mismo tiempo que se ha podido recopilar información valiosa para garantizar su uso adecuado y eficiente. Por ejemplo, se destaca que lo aprendido sobre el mantenimiento de una cadena de frío, la necesidad de mitigar la fatiga del personal y las formas de simplificar y fortalecer el proceso de consentimiento informado pueden ser valiosas para otros que se embarcan en ensayos de vacunas en investigación en zonas rurales de la República Democrática del Congo y en otras regiones afectadas por esta enfermedad⁸².

Viruela del mono en el marco One Health

One Health es un enfoque integrado y unificador que tiene como objetivo equilibrar y optimizar de manera sostenible la salud de las personas, los animales y los ecosistemas⁸³. Este enfoque reconoce que la salud de los seres humanos, los animales domésticos y salvajes, las plantas y el entorno más amplio (incluidos los ecosistemas) están estrechamente vinculados y son interdependientes. Por lo tanto, esta forma de trabajo, trata de movilizar múltiples sectores, disciplinas y comunidades en diferentes niveles de la sociedad para trabajar juntos para fomentar el bienestar y abordar las amenazas a la salud y los ecosistemas.

Como se ha dicho, las zoonosis se caracterizan porque la interfaz animal-humano cobra una relevancia especial y requiere ser bien comprendida para lograr los mejores resultados posibles en el control de estas enfermedades y prevenir brotes y pandemias. Por ello este grupo de enfermedades transmisibles es uno de los ámbitos de trabajo en los que mayores beneficios pueden obtenerse aplicando dicho marco denominado One Health⁸⁴⁻⁸⁶.

Entre las causas del aumento de casos de viruela del mono observada en África en los últimos años se

han propuesto, además de la ya comentada desaparición de la inmunidad tras el cese de la vacunación frente a la viruela, el cambio climático, la explotación de las selvas, los conflictos geopolíticos y guerras o la elevada movilidad de las personas⁷². Junto a esto, como se ha subrayado, existe aún un gran desconocimiento respecto a esta enfermedad, en cuanto a, por ejemplo, la comprensión de los huéspedes, reservorios y vectores zoonóticos, a la manera en que se produce la transmisión, a las situaciones de riesgo para dicha transmisión y a la descripción completa del espectro clínico y la historia natural de la infección, incluida una estimación de la prevalencia de anticuerpos específicos frente a este virus en las personas que viven áreas endémicas para esta enfermedad⁷². Por lo tanto, parece bastante lógico pensar que la integración y coordinación de las futuras investigaciones sobre los seres humanos, animales y sectores ambientales darán mejores frutos para finalmente proponer intervenciones efectivas para proteger la salud.

Un ejemplo concreto del enfoque One Health en el control de la viruela del simio es la colaboración de los epidemiólogos y los veterinarios en la investigación de un brote en zonas endémicas, identificando el reservorio animal de la enfermedad, junto con los ecólogos explorando el cambio ecológico o las condiciones favorables para la aparición de la misma. Las zonas endémicas de viruela del mono 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 los 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. La vigilancia de la infección en dichos animales salvajes puede servir como alerta inicial para vigilar los casos humanos y el concurso de los etólogos puede ser muy necesario.

Otro aspecto destacado en los países endémicos, es que 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. Los factores que determinan estas prácticas, que pueden ser de riesgo y facilitar la aparición de brotes, deben ser estudiados y explicados, en lo que los antropólogos pueden jugar un papel relevante.

Ha sido también muy relevante del papel jugado por los veterinarios en aquellos brotes que han implicado animales en cautiverio (brotes en EE.UU. en 2003). Además, los animales en cautiverio pueden servir como centinelas para alertar a las autoridades sanitarias de la circulación de MPXV en el entorno inmediato del cautiverio o en el entorno del que proceden los animales. 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

En 2018, se desarrolló un proyecto conocido como AFRIPOX, apoyado por la Agencia Nacional de Investigación de Francia (ANR), entre el Institut Pasteur, el Institut Pasteur de Bangui (ambos miembros de la Red Pasteur) y el Museo Francés de Historia Natural⁶. El objetivo de AFRIPOX ha sido caracterizar los reservorios animales del virus y sus hábitats ecológicos, así como las interacciones entre estos reservorios y las poblaciones humanas, a través de investigaciones epidemiológicas y antropológicas. El proyecto se ha llevado a cabo en conjunto con el proceso de vigilancia de la viruela del simio en la República Centroafricana. El enfoque multidisciplinar adoptado tiene como objetivo objetivo a largo plazo identificar prácticas que ayuden a prevenir futuras zoonosis emergentes.

Aunque puede argumentarse que frente al brote sufrido en el año 2022 los beneficios del enfoque One Health no serían tan evidentes, dado que la transmisión fue comunitaria, es importante no perder de vista que, seguramente, con actuaciones más eficaces en los países con circulación endémica del MPXV, se habría controlado mejor la expansión del virus y probablemente evitado dicho extenso brote.

Autoría.

Lucila Madariaga concibió la revisión y la llevó a cabo. Aitor Cobo contribuyó a facilitar dicha revisión mediante la realización de su Trabajo Fin de Grado titulado: Viruela del mono (monkeypox): una emergencia de salud pública de interés internacional. Todos los autores han aprobado la versión final. Lucila Madariaga es la responsable del artículo.

Financiación.

Sin financiación.

Conflictos de intereses.

Los autores declaran no existir conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Wolfe, N., Dunavan, C., Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007;447:279–83.
2. McArthur DB. Emerging Infectious Diseases. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. 2019;54(2):297–311. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006>
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Declaración del Director General de la OMS en la rueda de prensa celebrada tras la reunión del Comité de Emergencias del RSI sobre el brote de viruela símica en varios países - 23 de julio de 2022. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>
4. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Mpox. Poxvirus, [Internet]. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/index.html>
5. Pasteur Institut. Institut Pasteur. Monkeypox fact sheet. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.pasteur.fr/en/medical-center/disease-sheets/monkeypox>
6. Pasteur Network. Monkeypox: a “snapshot” of the disease. 2022; [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://pasteur-network.org/news/en/monkeypox-a-snapshot-of-the-disease/>
7. Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JJ, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *The Lancet*. 2023;401(10380):939–49.
8. Khan MR, Hossain MJ, Roy A, Islam MR. Decreasing trend of monkeypox cases in Europe and America shows hope for the world: Evidence from the latest epidemiological data. *Health Sci Rep*. 2022;6(1):2–5.
9. Gessain A., Nakoune E. YY. Monkeypox. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022;387(19):1783–93. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2208860>
10. Rajsri KS, Rao M. A Review of Monkeypox: The New Global Health Emergency. *Venereology*. 2022;1(2):199–211.
11. Hraib M, Jouni S, Albitar MM, Alaidi S, Alshehabi Z. The outbreak of monkeypox 2022: An overview. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. 2022;79(June):104069. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104069>
12. 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. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(8):679–91.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on mpox (monkeypox) [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
14. 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.
15. Kumar N, Acharya A, Gendelman HE, Byrareddy SN. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun* [In-

- ternet]. 2022;131(June):102855. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102855>
16. Ulaeto DO, Dunning J, Carroll MW. Evolutionary implications of human transmission of monkeypox: the importance of sequencing multiple lesions. *Lancet Microbe* [Internet]. 2022;3(9):e639–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00194-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00194-X)
 17. Ward T, Christie R, Paton RS, Cumming F, Overton CE. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: Contact tracing study. *The BMJ*. 2022;(May).
 18. Magnus P, Andersen EK., Petersen KB. BAA. A pox-like Disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1959;46(2):156–76.
 19. McCollum AM DI. Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(2):260–7.
 20. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front Public Health*. 2018;6(September):1–12.
 21. 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. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
 22. Alcamí A. Was smallpox a widespread mild disease? *Science* (1979). 2020;369(6502):376–7.
 23. Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, Kisalu N, Lee MS, Koroleva G, et al. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(2):232–9.
 24. Esposito JJ, Knight JC. Orthopoxvirus DNA: A comparison of restriction profiles and maps. *Virology*. 1985;143(1):230–51.
 25. 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.
 26. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, et al. A tale of two clades: Monkeypox viruses. *Journal of General Virology*. 2005;86(10):2661–72.
 27. World Health Organization. Fact sheet detail: mpox (monkeypox). 2022; [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
 28. Breman JG., Kalisa-Ruti, Steniowski W, Zanutto E., Gromyko AI. AI. Human monkeypox:1970-79. *Bull World Health Organization*. 1980;58(2):16–182.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Durski KN, Mccollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG. Emergence of monkeypox in West Africa and Central Africa, 1970–2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(11):125–32.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Learned, L. A., Reynolds, M. G., Wassa, D. W., Li, Y., Olson, V. A., Kareem, K., Stempora, L. L., Braden, Z. H., Kline, R., Likos, A., Libama, F., Moudzeo, H., Bolanda, J. D., Tarangonia, P., Boumandoki, P., Formenty, P., Harvey, J. M., & Damon IK. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;73(2):428.434.
 35. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(1):15–25.
 36. Reynolds MG, Doty JB, McCollum AM, Olson VA, Nakazawa Y. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(2):129–39. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1567330>
 37. 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.
 38. Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Virol Sin* [Internet]. 2022;37(4):477–82. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.006>
 39. Alakunle E, Moens U, Nchinda G OMI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses*. 12(11):1257.
 40. 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.
 41. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Balasegaram S, Beadsworth M, Beck CR, et al. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, september 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 2018;23(38). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.38.1800509>

42. 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.
43. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(4):782–5.
44. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP). 2022. Past U.S. Cases and Outbreaks. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/outbreak/us-outbreaks.html#print>
45. L. Khodakevich, Z. Jezek KK. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *The Lancet* [Internet]. 1986;327(8472):98–9. [Consultado en julio de 2023] [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90748-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90748-8).
46. Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-Hymann E, Schuenadel L, Kurth A, et al. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1009–11.
47. Doty JB, Malekani JM, Kalemba 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).
48. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Mpox. How it spreads. [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/if-sick/transmission.html>
49. Hoffmann C, Jessen H, Boesecke C. Affenpocken in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(33–34):551–7.
50. Garcia Iglesias J, Nagington M, Pickersgill M, Brady M, Dewsnap C, Highleyman L, et al. Is monkeypox an STI? The societal aspects and healthcare implications of a key question. *Wellcome Open Res*. 2022;7:252.
51. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Science Brief: Detection and Transmission of Mpox (Formerly Monkeypox) Virus During the 2022 Clade IIb Outbreak [Internet]. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/about/science-behind-transmission.html>
52. Wang, L., Shang, J., Weng, S., Aliyari, S. R., Ji, C., Cheng, G., & Wu A. Genomic annotation and molecular evolution of monkeypox virus outbreak in 2022. *J Med Virol* [Internet]. 2023;95(1):e28036. <https://doi.org/10.1002/jmv.28036>
53. 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.
54. 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.
55. Pecori R, Di Giorgio S, Paulo Lorenzo J, Nina Papavasiliou F. Functions and consequences of AID/APOBEC-mediated DNA and RNA deamination. *Nat Rev Genet*. 2022;23(8):505–18.
56. 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 SLS. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett*. 2001;509(1):66–70.
57. Manes NP, Estep RD, Mottaz HM, Moore RJ, Clauss TRW, Monroe ME, et al. Comparative proteomics of human monkeypox and vaccinia intracellular mature and extracellular enveloped virions. *J Proteome Res*. 2008;7(3):960–8.
58. Molero-Abraham M, Glutting JP, Flower DR, Lafuente EM, Reche PA. EPIPOX: Immunoinformatic Characterization of the Shared T-Cell Epitome between Variola Virus and Related Pathogenic Orthopoxviruses. *J Immunol Res*. 2015;2015.
59. Xu C, Meng X, Yan B, Crotty S, Deng J, Xiang Y. An epitope conserved in orthopoxvirus A13 envelope protein is the target of neutralizing and protective antibodies. *Virology* [Internet]. 2011;418(1):67–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2011.06.029>
60. Benhnia MREI, McCausland MM, Su HP, Singh K, Hoffmann J, Davies DH, et al. Redundancy and Plasticity of Neutralizing Antibody Responses Are Cornerstone Attributes of the Human Immune Response to the Smallpox Vaccine. *J Virol*. 2008;82(7):3751–68.
61. Jing L, Davies DH, Chong TM, Chun S, McClurkan CL, Huang J, et al. An Extremely Diverse CD4 Response to Vaccinia Virus in Humans Is Revealed by Proteome-Wide T-Cell Profiling. *J Virol*. 2008;82(14):7120–34.
62. Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Grill DE, Poland GA. Proteomic assessment of humoral immune responses in smallpox vaccine recipients. *Vaccine*. 2022;40(5):789–97.
63. Sarkar JK, Mitra AC, Mukherjee MK. The minimum protective level of antibodies in smallpox. *Bull World Health Organ*. 1975;52(3):307–11.
64. Jing L, Chong TM, McClurkan CL, Huang J, Story BT, Koelle DM. Diversity in the Acute CD8 T Cell Response to Vaccinia Virus in Humans. *The Journal of Immunology*. 2005;175(11):7550–9.
65. Terajima M, Orphin L, Leporati AM, Pazoles P, Cruz J, Rothman AL, et al. Vaccinia virus-specific CD8+ T-cell responses target a group of epitopes without a strong immunodominance hierarchy in humans. *Hum Immunol*. 2008;69(12):815–25.

66. Jezek Z, Marennikova SS, Mutumbo M, Nakano JH, Paluku KM, Szczeniowski M, et al. Human monkeypox: A study of 2,510 contacts of 214 patients. *Journal of Infectious Diseases*. 1986;154(4):551–5.
67. Edghill-Smith Y, Golding H, Manischewitz J, King LR, Scott D, Bray M, et al. Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox virus. *Nat Med*. 2005;11(7):740–7.
68. Zaack LM, Lamers MM, Verstrepen BE, Bestebroer TM, van Royen ME, Götz H, et al. Low levels of monkeypox virus-neutralizing antibodies after MVA-BN vaccination in healthy individuals. *Nat Med*. 2023;29(1):270–8.
69. Kalthan E, Tenguere J, Ndjapou SG, Koyazengbe TA, Mbomba J, Marada RM, Rombebe P, Yangueme P, Babamingui M, Sambella A NER. Investigation of an outbreak of monkeypox in an area occupied by armed groups, Central African Republic. *Med Mal Infect*. 2018;48(4):263–8.
70. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(12):1742–51.
71. Jezek, Z., Szczeniowski, M., Paluku, K. M., & Mutombo M. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J Infect Dis*. 1987;156(2):293–8.
72. Simpson K, Heymann D, Brown CS, Edmunds WJ, Elsgaard J, Fine P, et al. Human monkeypox – After 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(33):5077–81. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.062>
73. Nguyen PY, Ajisegiri WS, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017–2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1007–14.
74. Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Smallpox vaccination discontinuation and monkeypox incidence in an African endemic region: a reanalysis on the relationship between the withdrawal of smallpox vaccine and subsequent morbidity. *Am J Clin Exp Immunol* [Internet]. 2022;11(5):78–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9678744/>
75. Poland GA, Kennedy RB, Tosh PK. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022;22(12):e349–58. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00574-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00574-6)
76. Fine PEM, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The Transmission Potential of Monkeypox Virus in Human Populations. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1988;17(3):643–50. <https://doi.org/10.1093/ije/17.3.643>
77. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, Koca C, Samy N, Schmidt D, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1897–908.
78. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Actualización de las recomendaciones de vacunación en el brote de viruela del mono. 2022; Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia_vacunacion_Monkeypox_07122022.pdf
79. Farrar JL, Lewis NM, Houck K, Canning M, Fothergill A, Payne AB, et al. Demographic and Clinical Characteristics of Mpox in Persons Who Had Previously Received 1 Dose of JYNNEOS Vaccine and in Unvaccinated Persons - 29 U.S. Jurisdictions, May 22–September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 71(5152):1610–5.
80. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Mpox Infections after Vaccination [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/your-health/vaccines/infections.html>
81. Grupo de trabajo de efectividad de la vacunación mpox. Efectividad de la vacunación pre-exposición frente a mpox en población en PrEP para VIH [Internet]. Madrid; 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos-A-Z/MPOX/Publicaciones cientificas relacionadas/Informe MPOX EV_mayo_2023.pdf
82. Petersen BW, Kabamba J, McCollum AM, Lushima RS, Wemakoy EO, Muyembe Tamfum JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res* [Internet]. 2019;162(October 2018):171–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.11.004>
83. World Health Organization. One Health [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
84. Strupat C MPTCC of 29 A 2020. German Development Institute / Deutsches Institut für Entwicklungspolitik (DIE), The Current Column of 29 April 2020. 2020. Linking of human, animal and environmental health HOW “ONE HEALTH” CAN PREVENT PANDEMICS. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.idos-research.de/en/the-current-column/article/how-one-health-can-prevent-pandemics/>
85. Jun Chen HW, Marzo RR, Tang HC, Mawazi SM, Essar MY. One Mutation Away, the Potential Zoonotic Threat – Neocov, Planetary Health Impacts and the Call for Sustainability. *J Public Health Res*. 2021;10(1):45–8.
86. Najimudeen M, Chen HWJ, Jamaluddin NA, Myint MH, Marzo RR. Monkeypox in Pregnancy:

Susceptibility, Maternal and Fetal Outcomes,
and One Health Concept. International Journal

of Maternal and Child Health and AIDS (IJMA).
2022;11(2):1-7.