



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Tratamiento y prevención de la viruela del mono



Fernando de la Calle-Prieto<sup>a,\*</sup>, Miriam Estébanez Muñoz<sup>b</sup>, Germán Ramírez<sup>b</sup>, Marta Díaz-Menéndez<sup>a</sup>, María Velasco<sup>c</sup>, Harkaitz Azkune Galparsoro<sup>d</sup>, Miguel Salavert Lletí<sup>e</sup>, Tatiana Mata Forte<sup>b</sup>, José Luis Blanco<sup>f</sup>, Marta Mora-Rillo<sup>g</sup>, Marta Arsuaga<sup>a</sup>, Rosa de Miguel Buckley<sup>a</sup>, Jose Ramón Arribas<sup>h</sup> y Francisco Javier Membrillo<sup>b</sup>, todos en representación del Grupo de Trabajo de las UAAN – Grupo de Estudio de Patología Importada (GEPI) y Grupo de Trabajo de Monkeypox dentro de la SEIMC

<sup>a</sup> Unidad de Patología Importada y Salud Internacional, CSUR para Patología Tropical Importada Adultos y Pediatría, Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco. IdiPAZ. CIBERINFEC. Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad NRBO-Infecciosas. Sección de Infecciosas, Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

<sup>c</sup> Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas. Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital Universitario Donostia, Biodonostia. Universidad del País Vasco, Gipuzkoa, España

<sup>e</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Área Clínica Médica. Unidad de Aislamiento de Alto Nivel La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, España

<sup>f</sup> Departamento de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital Clinic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona. CIBERINFEC, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco, IdiPAZ. CIBERINFEC, Madrid, España

<sup>h</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERINFEC, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2022

Aceptado el 8 de agosto de 2022

On-line el 22 de septiembre de 2022

#### Palabras clave:

Virus  
Viruela  
Vacuna  
Antivirales  
Prevención

### R E S U M E N

La viruela del mono es una zoonosis que se contagia principalmente a través del contacto directo con los fluidos y las lesiones cutáneas de personas contagiadas con vesículas aun activas. Aunque el virus fue aislado por primera vez en 1958, y el primer caso humano se identificó en un niño en 1970, en la República Democrática del Congo, la enfermedad ha aumentado progresivamente su incidencia en África, alcanzando en mayo de 2022 transmisión sostenida fuera de este continente. Al ser un virus de nueva introducción en nuestro entorno sanitario, es necesario aprender el patrón epidemiológico en un medio diferente al de las zonas tradicionalmente endémicas y conocer los tratamientos antivirales a nuestro alcance, así como las medidas profilácticas que podrían plantearse, sabiendo que como virus emergente en nuestras regiones las evidencias científicas aun son limitadas. Existen antivirales que han demostrado en modelos animales combatir eficazmente la enfermedad con muy buena tolerancia clínica. Esta enfermedad también ha obligado a revisar las características de las vacunas frente a la viruela, ya que han demostrado un efecto protector frente a la viruela del mono. Por ello, es importante disponer de un documento que recopile toda la información científica publicada a este respecto.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Treatment and prevention of monkeypox

#### A B S T R A C T

Monkeypox is a zoonosis that is spread mainly through direct contact with fluids and skin lesions of infected people with vesicles still active. Although the virus was isolated for the first time in 1958 and the first human case was identified in a child in 1970, in the Democratic Republic of the Congo, the disease has progressively increased its incidence in Africa reaching in May 2022 sustained transmission outside this continent. As it is a newly introduced virus in our health system, it is necessary to learn the epidemiological pattern in a different environment from that of traditionally endemic areas and to know

#### Keywords:

Virus  
Smallpox  
Vaccine  
Antiviral agents  
Prevention

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcalle.prieto@salud.madrid.org](mailto:fcalle.prieto@salud.madrid.org) (F. de la Calle-Prieto).

the available antiviral treatments, as well as the prophylactic measures that could be considered, knowing that as a virus emerging in our regions, scientific evidence is still limited. There are antivirals that have been shown, in animal models, to effectively combat the disease with very good clinical tolerance. This disease has also forced us to review the characteristics of smallpox vaccines, because they have shown a protective effect against monkeypox. For this reason, it is important to have a document that compiles all the scientific information published in this regard.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La viruela del mono es una enfermedad exantemática, con posibilidad de afectación sistémica, producida por la infección de un orthopoxvirus zoonótico. Fue aislado por primera vez en 1958 en unos monos que cayeron enfermos de una patología cutánea mientras eran trasladados desde Singapur hasta Dinamarca<sup>1</sup>. El primer caso humano se identificó en un niño en 1970, en la República Democrática del Congo<sup>2</sup>, y en la actualidad es endémica en numerosos países africanos (Benín, Camerún, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Gabón, Costa de Marfil, Liberia, Nigeria, República del Congo, Sierra Leona y Sudán del Sur). En 2003, se notificó el primer brote fuera de África, en EE. UU.<sup>3</sup>. Desde entonces se han descrito casos esporádicos en varios países fuera de las zonas endémicas, la mayoría relacionados con viajes.

Se han identificado dos cepas distintas de viruela del mono en diferentes regiones geográficas de África. La cepa procedente de África Occidental produce una enfermedad menos virulenta.

El virus se adquiere habitualmente por contacto con los fluidos corporales de un animal infectado o por una mordedura, siendo los monos y los humanos huéspedes incidentales. Aunque no se conoce con certeza el reservorio, probablemente sean algunos roedores. La transmisión puede producirse también de persona a persona por contacto estrecho con lesiones cutáneas infecciosas hasta que las costras de las lesiones se desprenden, sin poder descartar, para cualquiera de las cepas, el contagio a través de grandes gotas respiratorias. La enfermedad por viruela del mono (EVM) no se considera contagiosa durante su periodo de incubación<sup>1–5</sup>.

Tras un periodo de incubación de 6 a 13 días (rango 5–21 días) puede aparecer fiebre, exantema (maculopápulas que evolucionan a vesículas, pústulas y finalmente costras), adenopatías o mialgias. La viruela del mono es una enfermedad habitualmente autolimitada, pero se han descrito casos graves sobre todo en niños y en inmunodeprimidos, siendo la tasa de letalidad descrita hasta la fecha del 3–6%<sup>2–4,6–8</sup>.

La Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria de Reino Unido (UKHSA) informó el 14 de mayo de 2022 sobre la identificación de dos casos de EVM, sin antecedentes recientes de viaje a alguna zona endémica. Desde entonces, se ha producido una expansión de la enfermedad a otros países<sup>9</sup>. El Ministerio de Sanidad español ha elaborado un protocolo de actuación frente a la EVM que recoge recomendaciones de organismos internacionales para garantizar la detección de los casos y adoptar las medidas de control de forma inmediata. También se trabaja siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y los órganos de la Unión Europea, como el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). No hay documentos oficiales consensuados que recojan las posibilidades farmacológicas para el tratamiento y prevención. Para ello, revisamos aquí la literatura basada en los ensayos y la experiencia clínica, escueta hasta la fecha, en cuanto a la EVM.

## Tratamiento

Mientras que los cuadros leves se manejan con tratamiento sintomático, en los cuadros graves de viruela del mono, el tratamiento

de soporte, de las complicaciones sistémicas y de las sobreinfecciones bacterianas, sigue siendo el pilar primordial<sup>4</sup>.

Actualmente, no hay un tratamiento antiviral cuya eficacia haya sido demostrada en ensayos clínicos en humanos frente a la EVM<sup>8</sup>.

### Tecovirimat

El tecovirimat es un derivado del 4-trifluorometilfenol, compuesto de molécula pequeña, ST-246<sup>2</sup>, bloqueador de la liberación viral dirigido frente a la proteína VP37, que interrumpe los pasos finales en la maduración del virus y su liberación desde la célula infectada<sup>10</sup>.

Se propuso por primera vez como un candidato antiviral para tratar la infección por orthopoxvirus en 2005. En 2018 recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. para el tratamiento de la viruela. La comercialización del tecovirimat se autorizó en toda la Unión Europea el 6 de enero de 2022. La Agencia Europea del Medicamento consideró que tecovirimat es eficaz para reducir la mortalidad causada por la viruela, la viruela del mono y la viruela bovina, según estudios en animales. En ensayos frente a un panel de diversos orthopoxvirus, incluidas cepas de virus variólico, el tecovirimat mostró una elevada actividad antiviral y fue altamente selectivo para los orthopoxvirus, con una disminución significativa de la mortalidad. Se ha comprobado, en modelos animales, que es eficaz en términos de supervivencia frente a la viruela del mono cuando se inicia después de que la enfermedad es clínicamente evidente<sup>10–12</sup>.

En cuanto a la experiencia en casos humanos, se ha publicado la administración de tecovirimat en uno de los enfermos del primer brote intrafamiliar secundario a un caso importado a Reino Unido, en una pauta de dos semanas de tecovirimat oral a 600 mg dos veces al día. En este caso las muestras de sangre y del tracto respiratorio superior se volvieron negativas por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) 48 h después de comenzar el tratamiento, y permanecieron negativas a las 72 h, sin desarrollar nuevas lesiones después de 24 h de terapia. También se ha empleado, con buena tolerancia, en algunos de los primeros casos de los brotes fuera de África del 2022<sup>9</sup>. Se ha empleado como uso compasivo en varios casos de enfermedad por orthopoxvirus en EE. UU. y Europa con resultados alentadores, aunque se administró concomitante a otras estrategias antivirales, como cidofovir y/o inmunoglobulina intravenosa contra *vaccinia*<sup>8,10</sup>.

Se trata de un fármaco de administración oral en nuestro medio, habiendo sido aprobada recientemente la formulación intravenosa por la FDA<sup>2,13–15</sup>.

En macacos *cynomolgus* se demostró que una dosis de 10 mg/kg de tecovirimat dos veces al día durante 14 días proporcionaba un beneficio de supervivencia significativo, mayor si se administraba en los primeros cinco días tras la inoculación del virus. El inicio más temprano del tratamiento se correlacionó con un mayor beneficio de supervivencia y una reducción de los signos de enfermedad<sup>10</sup>.

Derivado de ensayos en modelos animales, se predijo que una dosis humana de tecovirimat de 10 mg/kg/12 h (dosis estándar en adultos de 600 mg dos veces al día) proporciona una exposición plasmática varias veces superior a la necesaria para lograr

la máxima eficacia. Los datos disponibles sugieren que un curso de cinco días es suficiente para conferir una respuesta clínica, mientras que un curso de dos semanas permite que se desarrolle la inmunidad humoral y que se elimine el virus de forma duradera. El tecovirimat podría perder eficacia en inmunodeprimidos y podría ser necesario un tratamiento prolongado más allá de la recomendación de 14 días para permitir que el sistema inmunitario tenga tiempo suficiente para controlar una infección por orthopoxvirus<sup>8,10</sup>.

Se han realizado más de 50 estudios en animales sobre la eficacia y la seguridad de tecovirimat y no se han observado efectos adversos graves<sup>10</sup>. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos recogen ensayos clínicos en humanos que muestran que el fármaco es tolerable y seguro, pero sin suficientes datos sobre su eficacia<sup>1</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea y las náuseas en la formulación oral, y dolor en el sitio de la inyección en la formulación parenteral<sup>13</sup>. Hay informes del uso compasivo de tecovirimat en casos de complicaciones derivadas del virus *vaccinia* y de la viruela bovina, sin que se identificaran problemas de seguridad relevantes. En el caso tratado en Reino Unido, el perfil hematológico, renal y hepático se mantuvo dentro de los límites normales durante la primera semana de tratamiento y no se informaron efectos adversos<sup>8</sup>. El estudio fundamental de seguridad en humanos, en Fase 3, se realizó utilizando una dosificación de 600 mg de tecovirimat dos veces al día durante 14 días, tomado con alimentos, y los resultados mostraron que este régimen fue bien tolerado, sin eventos adversos relevantes ni problemas de seguridad asociados, cuya incidencia fue similar entre los grupos de placebo y tratados<sup>10</sup>.

En la actualidad no está autorizado para su uso en niños, ya que no tiene una dosificación estandarizada en pacientes de menos de 13 kg. Se encuentra en desarrollo una formulación en suspensión líquida oral para pacientes pediátricos. No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática<sup>8,10</sup>.

El tecovirimat es un sustrato de las enzimas UGT1A1, 1A3 y 1A4. No existen datos acerca de la administración conjunta con inhibidores o inductores potentes de estas enzimas, pero no se espera un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones al tecovirimat. Por otra parte, el tecovirimat es inductor del citocromo P450 (CYP)3A y CYP2B6. Aunque actualmente no existen datos al respecto, la administración conjunta de otros fármacos con tecovirimat reduciría la exposición plasmática de un sustrato sensible a dichas enzimas y, por tanto, reduciría sus efectos. Esto debe tenerse en cuenta especialmente con fármacos como la metadona, maraviroc, rilpivirina, darunavir o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)<sup>16</sup>.

Aunque ha demostrado eficacia contra múltiples orthopoxvirus en modelos animales, se ha observado que la alteración de un solo aminoácido en la proteína viral implicada confiere resistencia al tratamiento con tecovirimat. Hasta la fecha no se han observado orthopoxvirus con resistencias adquiridas naturalmente, aunque la resistencia al tecovirimat puede desarrollarse con la selección de fármacos o tratamientos prolongados. Se ha descrito resistencia durante el uso del fármaco en un ciclo de tratamiento prolongado de un individuo con *vaccinia* progresiva. Una opción para reducir el riesgo de resistencia emergente a tecovirimat durante un brote es la terapia combinada junto a un segundo antiviral con un mecanismo de acción diferente al de tecovirimat. Brincidofovir inhibe la replicación de orthopoxvirus en una etapa diferente del ciclo de vida viral en comparación con tecovirimat, y los estudios *in vivo* con ratones han demostrado un efecto sinérgico cuando se administraron ambos fármacos<sup>10,17</sup>.

Hoy en día, tecovirimat no ha sido aprobado para la profilaxis postexposición, aunque existen evidencias preclínicas en diversos modelos animales con enfermedad por orthopoxvirus de que tecovirimat administrado poco después de la exposición al

orthopoxvirus, pero antes de la aparición de signos claros de la enfermedad, es altamente protector contra la mortalidad y reduce drásticamente la morbilidad. Está aprobado en los EE. UU. para el tratamiento de la viruela en caso de un potencial evento de bioterrorismo<sup>8,10,11</sup>.

### Brincidofovir

El brincidofovir, también conocido como hexadeciloxipropilciclofovir o CMX001, es un conjugado de lípidos formado por un lípido unido covalentemente a un análogo de nucleótido ciclofovir. Actúa inhibiendo la ADN-polimerasa después de la incorporación al ADN viral. En comparación con ciclofovir, tiene una mayor captación celular y una mejor conversión a la forma activa mediante enzimas intracelulares<sup>2,17</sup>.

Es un antiviral con actividad frente a los virus de la familia herpes (incluyendo aquellos resistentes a aciclovir), adenovirus, polioma-virus (virus JC y BK) y poxvirus. El brincidofovir también se ha utilizado para tratar infecciones por CMV resistente a ganciclovir<sup>18</sup> y fue aprobado en junio de 2021 por la FDA como tratamiento para la viruela.

En ensayos en modelos animales ha demostrado una eficacia al menos 25 veces mayor, comparado con ciclofovir. En perros de las praderas inoculados con el virus de la viruela del mono, el brincidofovir confirió un modesto beneficio de supervivencia y una reducción en los títulos virales en órganos diana. No hay ensayos clínicos completados sobre eficacia del brincidofovir para el tratamiento de la EVM en humanos. En la escasa experiencia publicada sobre su administración en casos humanos confirmados, un equipo de Reino Unido ha publicado la información sobre tres pacientes tratados con brincidofovir oral, iniciado el tratamiento en todos los casos durante los siete días posteriores al inicio de la erupción cutánea, en pauta de tres dosis de 200 mg una vez a la semana. Aunque la muestra es muy poco numerosa, no encontraron una asociación significativa entre las dosis de brincidofovir y los parámetros clínicos o virológicos objetivos<sup>1,8</sup>.

Tiene biodisponibilidad por vía oral, lo que permite formulaciones en tabletas y suspensiones para su administración. Su vida media es muy prolongada. La dosis orientativa para humanos se basa en la administración en ratones en ensayos clínicos, donde dosis comprendidas entre 5 y 20 mg/kg son las que protegieron de manera significativa frente al desarrollo de enfermedad<sup>2,17,18</sup>.

También presenta un mejor perfil de seguridad renal comparado con ciclofovir, ya que el transportador de aniones orgánicos renales 1 (OAT1) no capta activamente el brincidofovir como sí hace con el ciclofovir. Un frecuente efecto secundario es la diarrea. En los casos humanos publicados elevaron la alanina aminotransferasa (ALT), sin otra alteración analítica reseñable. La etiqueta del producto incluye una advertencia sobre un mayor riesgo de mortalidad en tratamientos prolongados<sup>8,17,19</sup>.

Entre las contraindicaciones, no existen recomendaciones para el ajuste de dosis en insuficiencia hepática y, en la actualidad, no hay información sobre el uso de brincidofovir en el embarazo o su presencia en leche materna<sup>18</sup>.

La concentración de brincidofovir puede elevarse con el empleo conjunto de darunavir, rilpivirina y/o sildenafilo.

### Ciclofovir

El ciclofovir es un análogo de nucleótido monofosfato que inhibe la ADN polimerasa. Es un fármaco aprobado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH y también es eficaz contra los poxvirus<sup>1,20</sup>.

Ha demostrado actividad *in vitro* frente al virus de la viruela del mono. Solo cuando se administra antes de la aparición de la erupción, el ciclofovir puede prevenir la mortalidad. En los

casos humanos se ha planteado su administración en contactos de alto riesgo de casos confirmados y en fases muy tempranas de los síntomas, siempre con abundante hidratación por sus efectos nefrotóxicos<sup>2,20</sup>.

Cidofovir no tiene formulación para su administración oral<sup>17</sup>. Actualmente se emplea también en administración tópica para la EVM, aun sin datos sobre su eficacia en esta formulación<sup>9</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, astenia, fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómitos y alteraciones oculares. La principal toxicidad limitante de dosis relacionada con la administración de cidofovir es su nefrotoxicidad, que es dosis dependiente. Además, el tratamiento debe acompañarse de la administración de probenecid oral y de hidratación intravenosa previa adecuada con solución salina<sup>21</sup>.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes que presentan hipersensibilidad al principio activo o a otros medicamentos que contengan sulfamidas.

Las interacciones de cidofovir/probenecid y los medicamentos antirretrovirales no han sido investigadas en ensayos clínicos. Es importante que en el momento de la prescripción se consulte la ficha técnica de probenecid. La administración conjunta de cidofovir y tenofovir disoproxil fumarato puede incrementar el riesgo de síndrome de Fanconi.

#### Otros tratamientos en investigación

La ribavirina y la tiazofurina son inhibidores de la deshidrogenasa y han demostrado inhibir la replicación de los orthopoxvirus, siendo el virus de la viruela del mono uno de los virus más sensibles a ellos<sup>1</sup>.

El óxido de adenosina N1 (ANO) mostró una actividad significativa al bloquear la traducción de los ARNm virales y, por lo tanto, inhibir la replicación viral<sup>1</sup>.

La administración de inmunoglobulinas es también una terapia en estudio para la EVM<sup>2,9</sup>.

#### Prevención

Para poder interrumpir la cadena de transmisión son críticas la sospecha temprana, la realización de una historia clínica completa que incluya información sobre factores de exposición al virus, actividades realizadas durante el periodo de infectividad, eventuales medidas de protección adoptadas y contactos de alto riesgo<sup>22</sup>.

Una intervención profiláctica en individuos asintomáticos expuestos mejoraría adicionalmente el control de brotes al reducir la diseminación del virus y la transmisión de la enfermedad<sup>10</sup>.

#### Control y vigilancia epidemiológica

Los CDC recomiendan el aislamiento en una sala de presión negativa para los casos hospitalizados por viruela del mono, especialmente en intervenciones sanitarias con mayor riesgo de generar aerosoles, atendiendo al paciente con precauciones estándar de contacto y de gotas, con escalada a precauciones de transmisión aérea si es posible<sup>2,3</sup>. El Ministerio de Sanidad de España recomienda que el personal que atiende un caso de EVM use equipo de protección individual para precauciones de transmisión de contacto y aérea: bata, guantes, protección ocular y mascarillas FFP2 (de las siglas en inglés *filtering face pieces* y nivel 2, correspondiente a una capacidad de filtración del 92%); no se recomiendan calzas, pero sí calzado que pueda descontaminarse. Si se realizan procedimientos médicos que generen aerosoles, se utilizará mascarilla FFP3<sup>23</sup>.

Los pacientes infectados y con lesiones cutáneas activas deben hacer un aislamiento domiciliario, con máxima precaución en las medidas de contacto con su entorno y sus mascotas. El individuo

infectado debe usar mascarilla quirúrgica y mantener las lesiones cubiertas, en la medida de lo posible, hasta que las costras se hayan desprendido y se haya formado una nueva capa de piel<sup>1,23</sup>.

Se vigilarán los contactos durante 21 días, con la toma de temperatura al menos una vez al día. Dado que el contagio sólo se produce durante la sintomatología florida, los contactos cercanos no necesitan aislarse mientras estén asintomáticos<sup>1,3</sup>.

Los animales infectados deben hacer una cuarentena de al menos seis semanas<sup>4</sup>.

#### Intervenciones profilácticas

El plan oficial de respuesta a la viruela no incorpora actualmente el uso profiláctico de medicamentos antivirales en caso de un brote<sup>10</sup>.

Clásicamente, la vacuna contra la viruela induce una respuesta tanto humoral como mediada por células contra los orthopoxvirus, se dirige a una amplia gama de partículas virales y previene la replicación viral. Los estudios han demostrado que la vacunación contra la viruela proporciona protección cruzada contra otras especies de orthopoxvirus. La infección por un orthopoxvirus o la inmunización con una vacuna de orthopoxvirus brinda protección inmunológica cruzada contra otros virus del mismo género. No se ha determinado si las vacunas autorizadas proporcionarían una protección eficaz contra la viruela del mono en áreas endémicas<sup>1,24,25</sup>.

En las personas vacunadas contra la viruela se demostró que la IgG residual y los anticuerpos neutralizantes persisten. Más del 90% de los voluntarios vacunados hace 25 a 75 años que participaron en un estudio publicado en *Nature Medicine* en 2003, mantenían una inmunidad humoral y/o celular significativa contra el virus *vaccinia* que contiene la vacuna contra la viruela<sup>26</sup>. Las respuestas de anticuerpos antivirales se mantuvieron estables entre 1 y 75 años después de la vacunación, mientras que las respuestas de células T antivirales disminuyeron lentamente, con una vida media de 8 a 15 años. Si se considera que estos niveles de inmunidad protegen al menos parcialmente, entonces la morbilidad y la mortalidad asociadas con un brote de viruela se reducirían sustancialmente entre los individuos previamente vacunados. Entre los pacientes infectados en el brote de EE. UU., los vacunados contra la viruela mostraron actividad inmunitaria frente a orthopoxvirus (IgG y células B de memoria) después de la exposición a la viruela del mono. Se ha observado que las personas vacunadas previamente contra la viruela presentan un 85% de protección contra la viruela del mono. No obstante, aunque la vacunación contra la viruela puede proporcionar una protección parcial, un inóculo infeccioso suficientemente grande puede superar dicha protección y manifestarse sintomáticamente a través del contacto prolongado o frecuente con animales o personas infectadas<sup>24,26</sup>.

Durante el programa de erradicación de la OMS, inicialmente se emplearon vacunas contra la viruela de primera generación basadas en diferentes cepas virales que se producían a partir de modelos animales. Estas vacunas se asociaron con reacciones adversas, que iban desde erupción leve y fiebre, hasta cuadros más graves como la *vaccinia* progresiva y la encefalitis posvacunal. Las vacunas de segunda generación se producen en cultivos celulares y provocan niveles similares de respuesta inmunitaria. También pueden causar reacciones adversas graves, incluida la miocarditis, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Por último, se han desarrollado las llamadas vacunas de tercera generación que se basan en cepas atenuadas con alteración en la replicación del virus *vaccinia*, más seguras en población vulnerable<sup>24,25</sup>.

#### Vacunas

Durante 2015–2019, ACAM2000<sup>®</sup>, vacuna de segunda generación, fue la única vacuna contra orthopoxvirus autorizada por la



FDA. En noviembre de 2021, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los EE. UU. aceptó la vacuna JYNNEOS® como alternativa a ACAM2000® para la profilaxis contra la infección por orthopoxvirus previa a la exposición entre personas de riesgo, de tal manera que habría dos vacunas disponibles para este fin<sup>25</sup>.

La vacuna contra la viruela ACAM2000®, recomendada por los CDC durante el brote de EVM en EE. UU. en 2003, demostró reducir los síntomas, pero no prevenir la enfermedad. ACAM2000® es una vacuna de segunda generación contra el virus *vaccinia* con capacidad replicativa derivada de un clon purificado que se utilizó para fabricar la vacuna Dryvax®, una de las utilizadas en la erradicación de la viruela; esto le confiere la ventaja de ser una vacuna prácticamente idéntica a una ya aplicada en casos reales y con demostración de su eficacia y por tanto conocimiento de su comportamiento en administración humana. ACAM2000® se administra por vía percutánea a través de una técnica de punción múltiple (escarificación), a través de 15 pinchazos con una aguja bifurcada de acero inoxidable que se sumerge previamente en la vacuna reconstituida, una técnica de vacunación que es única para las vacunas contra orthopoxvirus. Esto produce una reacción cutánea a modo de una lesión en el lugar de la aplicación de la vacuna que a menudo se usa como marcador de una vacunación exitosa. Esta lesión cutánea contiene el virus *vaccinia* infeccioso capaz de transmitirse a los contactos cercanos de los vacunados. Se administra una dosis de vacuna y la protección máxima de la vacuna sucede a los 28 días. Para el personal que trabaja con orthopoxvirus más virulentos, los refuerzos de ACAM2000® se recomiendan cada tres años. Si se ha recibido ACAM2000®, se puede administrar posteriormente la vacuna JYNNEOS® como dosis de refuerzo<sup>1,25</sup>.

ACAM2000® presenta riesgo de eventos adversos graves, como por ejemplo *vaccinia* progresiva, *eccema vaccinatum* y *miopericarditis* (tasa estimada de 5,7 por cada 1.000 vacunados)<sup>25</sup>.

ACAM2000® está contraindicada en personas con alergia grave a un componente de la vacuna, antecedentes de dermatitis atópica u otra afección exfoliativa de la piel, situación de inmunocompromiso, embarazo, lactancia, enfermedad cardíaca subyacente conocida y está contraindicada en lactantes menores de un año y si el receptor de la vacuna no puede aislarse lo suficiente de los contactos domésticos que tengan antecedentes de afección cutánea exfoliativa activa, situación de inmunodepresión, embarazo o menores de 1 año. Entre la afectación cardíaca subyacente cabe detallar que la presencia de tres o más de los siguientes factores contraindican la primovacunación con ACAM2000®: hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca a la edad  $\leq 50$  años en un familiar de primer grado y el tabaquismo<sup>1,25</sup>.

JYNNEOS® (también conocida como IMVAMUNE® o IMVANEX®) también ha sido autorizada por la FDA y la Agencia Europea de Medicina (EMA) para la prevención de la viruela y la EVM en mayores de 18 años. Es una vacuna basada en la cepa de *poxvirus vaccinia* Ankara con replicación deficiente, que se ha modificada hasta obtener una vacuna de tercera generación, atenuada, sin capacidad replicativa. En la actualidad, el Comité Asesor sobre las Prácticas de Inmunización de los EE. UU. (ACIP) recomienda el uso de JYNNEOS® para la vacunación primaria como alternativa a ACAM2000®. Aunque se ha observado una respuesta sólida de anticuerpos después de una sola dosis de JYNNEOS® en ensayos clínicos, la pauta recomendada es administrar, mediante inyección subcutánea dos dosis administradas con 28 días de diferencia. La seguridad de JYNNEOS® se ha evaluado en 20 ensayos clínicos con un total de 5.261 personas incluidas. Las reacciones adversas descritas más frecuentes fueron las reacciones locales en el punto de inyección y las reacciones sistémicas típicas de las vacunas (cefalea, mialgias, náuseas), que fueron de intensidad leve-moderada y se resolvieron sin intervención en el plazo de siete días. No produce la lesión cutánea residual que produce la inyección con ACAM2000®. La protección de la vacuna no se confiere hasta dos semanas después de recibir la segunda dosis. Las

personas que están en riesgo continuo de exposición ocupacional a orthopoxvirus más virulentos (virus *Variola* y el virus de la viruela del mono), deben recibir una dosis de refuerzo cada dos años; las personas que están en riesgo continuo de exposición ocupacional a orthopoxvirus menos virulentos (virus *vaccinia* o virus de la viruela vacunal), deben recibir dosis de refuerzo al menos cada 10 años.

Los datos de estudios en modelos animales indican que una sola dosis de JYNNEOS® podría brindar protección contra la infección por orthopoxvirus cuando se administra antes y poco después (un día) de la exposición al virus. Existe un estudio observacional prospectivo desarrollado en Gran Bretaña durante el brote epidémico de viruela del mono de 2018, con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna JYNNEOS® como medida de profilaxis preexposición y post-exposición en el personal sanitario. Este estudio está ya completado, pero los resultados están sin presentar en el momento de la escritura de este artículo<sup>1,25,27,28</sup>.

Se espera que los eventos adversos graves sean menores al ser una vacuna de virus de replicación deficiente. Las personas con factores de riesgo para recibir ACAM2000® podrían recibir JYNNEOS®. Parece más segura que ACAM2000® para personas con dermatitis atópica, eccema u otras afecciones exfoliativas de la piel. Los pacientes con dermatitis atópica presentaron con más frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección y sistémicas de carácter leve. Los estudios clínicos no han detectado un mayor riesgo de *miopericarditis* en los receptores de JYNNEOS®; sin embargo, el mecanismo de la *miopericarditis* después de recibir ACAM2000® es un fenómeno inmunomediado, y se desconoce si los antígenos que precipitan los autoanticuerpos también están presentes en JYNNEOS®. La seguridad en población vulnerable fue evaluada en un ensayo clínico que incluyó personas con infección por VIH con conteo de linfocitos CD4 en la inclusión entre  $\geq 200$  y  $\leq 750$  cels/ $\mu$ L. El porcentaje de efectos adversos no difirió de las personas sin infección por VIH<sup>1,10,25</sup>.

JYNNEOS® no se ha evaluado en población menor de 18 años y por tanto no está autorizada para estas personas. Los datos sobre su administración en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar los riesgos asociados; sin embargo, los modelos animales no han mostrado evidencia de daño al feto en desarrollo. No se sabe si JYNNEOS® se excreta en la leche humana y por tanto se desconoce el impacto en la producción de leche o la seguridad para los lactantes<sup>25</sup>.

### Indicaciones

Con todo esto, se podría plantear la vacuna frente a la viruela para los contactos en un tiempo ideal que abarcaría los cuatro días posteriores a la exposición, pero con un margen hasta las dos semanas. De tal modo que, si no ha sido posible durante los primeros días, al menos administrada más adelante, si bien no evita la enfermedad, sí puede disminuir su gravedad. Se recomendaría como primera opción en este escenario la vacuna JYNNEOS®<sup>2-4</sup>.

Entre la población diana se consideraría a las personas con riesgo ocupacional de exposición a infecciones por orthopoxvirus, cierto personal militar, personal que atiende a pacientes infectados con orthopoxvirus (personas en contacto con la piel, las mucosas, los fluidos corporales, las gotitas respiratorias o las costras de un paciente infectado) y si las autoridades sanitarias competentes lo considerasen oportuno en control de brotes por orthopoxvirus<sup>2</sup>.

No se recomiendan las pruebas de títulos de anticuerpos de rutina (para confirmar la vacunación exitosa) después de la vacunación<sup>25</sup>.

### Uso combinado con otras estrategias

Debido al riesgo documentado de *miocarditis* después de recibir las vacunas ACAM2000® y JYNNEOS®, se considerará esperar

cuatro semanas después de la vacunación con orthopoxvirus antes de recibir una vacuna basada en ARNm frente a la COVID-19, particularmente entre varones adolescentes o adultos jóvenes. Si hubiera un brote activo de orthopoxvirus de impacto para la salud pública, debe prevalecer la protección y no retrasar la vacuna. No es necesario un intervalo mínimo posterior a la vacunación con ARNm frente a la COVID-19 y la vacunación con orthopoxvirus<sup>25</sup>.

En ensayos en animales, donde se evaluó el posible beneficio de combinar la vacunación y un antiviral, la eficacia protectora de la vacuna no se vio afectada por el tratamiento simultáneo con tecovirimat, pero sí puede verse afectada negativamente la respuesta humoral a la vacuna. Esto sugiere que en un escenario de profilaxis previa a la exposición, con un riesgo de exposición a orthopoxvirus casi nulo, el tecovirimat no se administrará al mismo tiempo que la vacuna contra la viruela, ya que puede reducir levemente su eficacia protectora. Si se sospecha la exposición al virus variólico, incluso antes de los signos clínicos de la enfermedad, es probable que tecovirimat sea la mejor opción de intervención, ya que la eficacia de la vacunación posterior a la exposición disminuye rápidamente con el progreso de la infección, mientras que tecovirimat sigue siendo eficaz después de que la enfermedad clínica sea evidente. No obstante, sería deseable realizar más estudios de interacción entre tecovirimat y vacuna para determinar el grado de interferencia con el establecimiento de la inmunidad inducida por la vacunación<sup>10,11</sup>.

## Financiación

Este artículo no ha dispuesto de financiación.

## Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Servicio de Urgencias del Hospital La Paz-Carlos III-Cantoblanco y a los Servicios de Dermatología de nuestros respectivos Hospitales.

## Bibliografía

- Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses*. 2020;12:1257. <http://dx.doi.org/10.3390/v12111257>.
- Yong SEF, Ng OT, Ho ZJM, Mak TM, Marimuthu K, Vasoo S, et al. Imported Monkeypox, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1826–30. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2608.191387>.
- Ramdass P, Mullick S, Farber HF. Viral Skin Diseases. *Prim Care*. 2015;42:517–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.08.006>.
- 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;33:1027–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>.
- Grant R, Nguyen LL, Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. *Bull World Health Organ*. 2020;98:638–40. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.19.242347>.
- Ogoina D, Iroezindu M, James HI, Oladokun R, Yinka-Ogunleye A, Wakama P, et al. Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e210–4. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa143>.
- Hammerschlag Y, MacLeod G, Papadakis G, Adan Sanchez A, Druce J, Taiaroa G, et al. Monkeypox infection presenting as genital rash, Australia, May 2022. *Euro Surveill*. 2022;27:2200411. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.202227.22.2200411>.
- Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective

- observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1153–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6). Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):e177.
- Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2207323>. Epub ahead of print.
- Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, Honeychurch KM, Long PG, Lovejoy C, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:331–44. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1820791>.
- Russo AT, Berhanu A, Bigger CB, Prigge J, Silvera PM, Grosenbach DW, et al. Co-administration of tecovirimat and ACAM2000™ in non-human primates: Effect of tecovirimat treatment on ACAM2000 immunogenicity and efficacy versus lethal monkeypox virus challenge. *Vaccine*. 2020;38:644–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.049>.
- European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>.
- Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. TPOXX® [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214518s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214518s0001bl.pdf).
- ClinicalTrials.gov. Tecovirimat Intravenous Treatment for Orthopox Virus Exposure (TPOXX IV) [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05380752>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Tecovirimat Use Under Expanded Access Investigational New Drug Protocol during 2022 U.S. Monkeypox Cases [consultado 16 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/Tecovirimat.html>.
- European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA, tecovirimat monohydrate. Annex I. Summary of Product Characteristics [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_en.pdf).
- Hutson CL, Kondas AV, Mauldin MR, Doty JB, Grossi IM, Morgan CN, et al. Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Therapeutic Brincidofovir, in a Lethal Monkeypox Virus Animal Model. *mSphere*. 2021;6:e00927–1020. <http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00927-20>. Erratum in: *mSphere*. 6 1 2021 Feb 17.
- Asociación Española de Pediatría. Brincidofovir [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/peidiamecum/brincidofovir>.
- Chan-Tack K, Harrington P, Bensman T, Choi SY, Donaldson E, O'Rear J, et al. Benefit-risk assessment for brincidofovir for the treatment of smallpox: U.S. Food and Drug Administration's Evaluation. *Antiviral Res*. 2021;195:105182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105182>.
- Meyer H, Ehmann R, Smith GL. Smallpox in the Post-Eradication Era. *Viruses*. 2020;12:138. <http://dx.doi.org/10.3390/v12020138>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica cidofovir trillomed 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81303/FT\\_81303.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81303/FT_81303.html)
- Rao AK, Schulte J, Chen TH, Hughes CM, Davidson W, Neff JM, et al. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria - Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:509–16. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7114a1>.
- Ministerio de Sanidad. Alerta de viruela del mono en España y a nivel mundial [consultado 22 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/home.htm>.
- Nguyen PY, Ajisehiri 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;27:1007–14. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2704.203569>.
- Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchinsky MJ, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:734–42. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>.
- Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med*. 2003;9:1131–7. <http://dx.doi.org/10.1038/nm917>.
- U.S. Food and Drug Administration. JYNNEOS [consultado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>.
- ClinicalTrials.gov. Cohort Study of Healthcare Workers Receiving Imvanex® [consultado 16 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745131>.