

Mpox (viruela del mono): una zoonosis que se volvió viral

Bruno Hernández

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO).
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
y Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

La viruela del mono ha sido tradicionalmente considerada una zoonosis endémica de zonas remotas de África Central y Occidental. El poxvirus causante de la enfermedad se transmite entre roedores de bosques tropicales africanos y muy esporádicamente, tras un contacto directo, infecta a seres humanos y monos. Su nombre, viruela del mono, puede resultar confuso. Aunque el virus fue inicialmente aislado desde un mono infectado en 1958, se puede decir que se trata de un virus de roedores y la infección en humanos se puede considerar accidental. Por esta razón, además de evitar cualquier tipo de estigma, recientemente esta enfermedad ha pasado a designarse como *mpox*. La enfermedad en humanos, que en ocasiones puede resultar mortal, recuerda a una forma leve de la extinta viruela humana caracterizándose por la aparición de fiebre, dolor muscular y la erupción de numerosas lesiones cutáneas concentradas principalmente en la cara y las palmas de manos y pies.

De hecho, el virus *mpox* (MPXV) está estrechamente emparentado con el virus de la viruela humana (95% de homología a nivel nucleotídico), una de las enfermedades

contagiosas más terribles y mortales a las que se ha enfrentado la humanidad. Se la considera responsable de 300 millones de muertes solamente en el siglo XX, antes de su erradicación tras una exitosa campaña de vacunación global liderada por la OMS.

Fuera de zonas endémicas, se han detectado sucesivos brotes de *mpox*, como los de Estados Unidos en 2003 o Reino Unido en 2018, siempre originados por la importación de animales o pasajeros infectados y caracterizados por una transmisión entre humanos muy limitada, lo que favoreció el rápido control de estos brotes (Figura 1).

Existen dos clados de MPXV bien diferenciados geográfica y genéticamente, que han evolucionado en

Figura 1

Diferentes clados y brotes destacados de MPXV. De manera esquemática se muestra la diferente localización geográfica de los clados I y II de MPXV en África de los principales brotes registrados en zonas no endémicas hasta el brote global de 2022.



paralelo a partir de un ancestro desconocido asociados con la transmisión zoonótica en África: el clado I (antiguamente conocido como el clado de África Central o Congo Basin) que produce una enfermedad severa con una mortalidad asociada del 10 %, y el clado II (anteriormente denominado clado de África Occidental) que produce una versión de la enfermedad más leve, con una mortalidad menor del 1%. Ambos clados se diferencian a nivel nucleotídico en un 5%, que se traduce en 9 proteínas virales afectadas de las aproximadamente 180 codificadas por MPXV. De estas 9 proteínas, 4 están relacionadas con el ciclo viral en la célula, la transcripción o la replicación, como una DNA ligasa no esencial o un factor de transcripción tardío. Las otras 5 proteínas afectadas han sido relacionadas con la evasión viral o la modulación de la respuesta inmune en otros poxvirus ortólogos, como un inhibidor de las enzimas del complemento o un receptor soluble de interleucina 1 β , que se encuentran fragmentados en el clado II. Sin embargo, a día de hoy no están bien definidos los cambios que justificarían las diferencias en virulencia entre los clados I y II.

Hasta la fecha, las variantes de MPXV responsables de todos los brotes de *mpox* en zonas no endémicas han sido originados por el clado II, que a su vez se divide en los subclados IIa y IIb. Este último subclado IIb no participaría en la transmisión zoonótica de la enfermedad, sino que reúne aquellas variantes del virus responsables del brote global de 2022 (clado IIb.B1) y aquellas generadas a consecuencia de la transmisión entre humanos.

TRANSMISIÓN ENTRE HUMANOS DEL VIRUS EMERGENTE

El reciente brote de *mpox* en 2022, afectando a más de 110 países, cambió radicalmente la situación epidemiológica respecto a los anteriores brotes: la transmisión animal-hombre pasó a un segundo plano, mientras que la transmisión entre seres humanos se convirtió en dominante fuera de las zonas endémicas. El rápido incremento de casos detectados a partir de mayo sugirió un cambio en la transmisión del virus, en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en las poblaciones vulnerables, llevando a la OMS a declarar este brote como una Emergencia Global Sanitaria durante el siguiente año. Durante este periodo se detectaron casi 90.000 casos y se produjeron 140 muertes.

Entre las razones que pueden justificar este cambio en la transmisión se encuentra el hecho de que durante el inicio de este brote el colectivo más afectado fue el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Se trata de un grupo de población generalmente joven y por lo tanto sin inmunidad previa contra la viruela humana,

ya que al declararse erradicada en 1980 se abandonó la administración de su correspondiente vacuna, que también se considera eficaz para *mpox*. Además, algunos de los hábitos sexuales de este colectivo pudieron propiciar el contacto directo con personas infectadas, favoreciendo la transmisión y propagación del virus. Así, entre los pacientes de este colectivo las lesiones cutáneas aparecían en primer lugar en las zonas genitales, boca y garganta, en lugar de manos, pies y cara. De hecho, el cambio de esos hábitos sexuales, unido a otros factores como la vacunación alrededor de los casos detectados y un diagnóstico más certero y temprano de la enfermedad propiciaron un rápido descenso de la incidencia, permitiendo a la OMS anular la alarma sanitaria global.

Entre los pacientes con *mpox* del brote de 2022 se detectó un elevado número de personas viviendo con VIH (38 – 50%). Aunque se desconoce si la infección previa con VIH aumenta la probabilidad de infección con *mpox*, sí se ha podido constatar que en estos pacientes la severidad de *mpox* depende del grado de afectación por VIH. Así, pacientes con enfermedad avanzada de VIH, inmunodeprimidos y con un bajo número de linfocitos T enfermaron gravemente de *mpox* y desarrollaron una forma de la enfermedad muy dolorosa y letal en el 15% de los casos.

Los datos epidemiológicos indican que la transmisión de *mpox* entre humanos tiene lugar tras un contacto estrecho con personas infectadas, principalmente por medio de fluidos que incluyen saliva, fluidos vaginales o semen, y también por contacto con superficies u objetos contaminados (*Figura 2*). En todos estos fluidos se puede detectar la presencia del ADN viral mediante qPCR, y diversos estudios recientes han llegado a demostrar la presencia de virus infeccioso en varios de estos fluidos, como el semen o la saliva. Esta presencia de virus infeccioso en la saliva, además de ser una fuente de contagio directa, sugiere una posible transmisión aérea del virus. Nuestro grupo de investigación estudió esta posibilidad durante el brote de 2022, analizando la presencia de MPXV en el aire procedente de hospitales, durante las consultas médicas de los pacientes *mpox*, o en el aire de *nightclubs* frecuentados por el colectivo HSH. En ambos casos se demostró la presencia del virus en el aire, aunque no se pudo confirmar que el virus detectado fuese viable e infeccioso en los aerosoles analizados. Sin embargo, la mera presencia del virus en el aire es inquietante. Hay que recordar que la viruela humana sí era transmitida por vía respiratoria, existiendo además estudios pioneros que aislaron virus de la viruela infecciosa desde el aire de hospitales. A pesar de que los actuales datos epidemiológicos de *mpox* no apoyan la transmisión aérea como mecanismo de contagio, esta situación podría cambiar rápidamente. Como se discute a continuación, la oportunidad de replicar en humanos

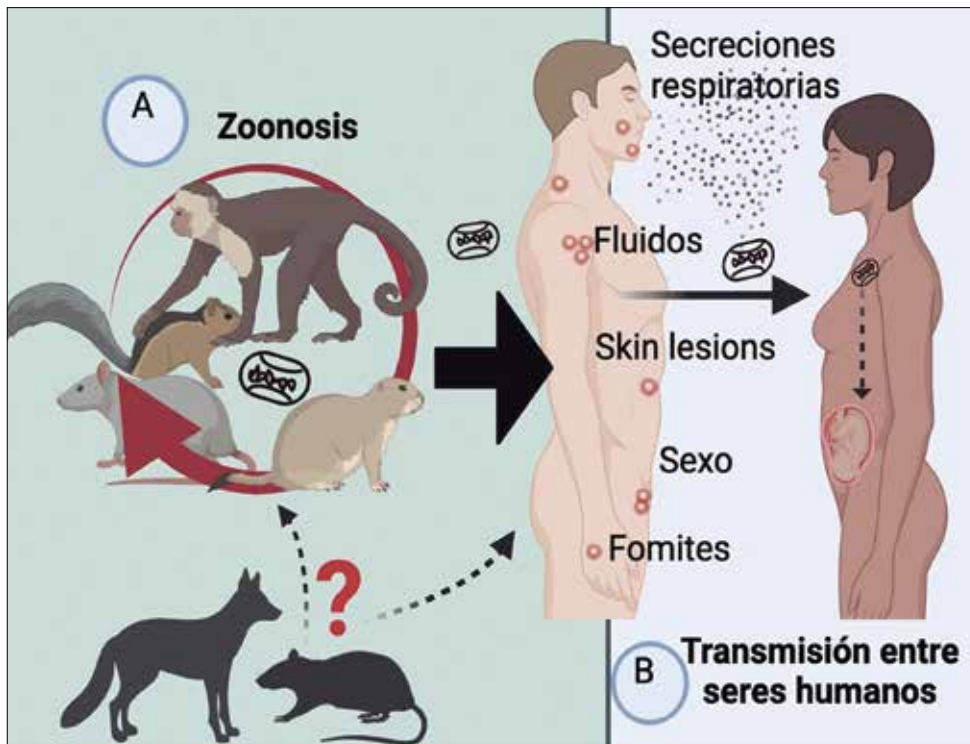


Figura 2

Transmisión de MPXV. La transmisión de *mpox* a humanos ha tenido lugar tradicionalmente como una zoonosis, por contagio directo desde roedores africanos. Sin embargo, a partir del 2016 la transmisión entre humanos se ha vuelto predominante sobre la zoonosis. Las vías de contagio entre humanos implican el contacto directo con diversos fluidos corporales, lesiones cutáneas o fómites procedentes de personas infectadas con MPXV.

que MPXV ha tenido durante el brote de 2022 ha favorecido un incremento de la frecuencia de mutación en el clado emergente.

EVOLUCIÓN Y ADAPTACIÓN A HUMANOS DE MPXV

Históricamente MPXV se ha considerado un virus de roedores que ocasionalmente infectaba a humanos. Sin embargo, el clado emergente IIb no se muestra tan virulento en ratones como su predecesor, mientras que en humanos ha mejorado su transmisión conservando su virulencia. ¿Podría ser éste un indicio de adaptación de MPXV a humanos?

Desde el inicio del brote en 2022, las sucesivas variantes de MPXV han mostrado una elevada tasa de mutación en su genoma, 6-8 veces superior a la estimada para un *poxvirus* y en cualquier caso inesperada para un virus de ADN. Estos cambios han afectado, entre otras, a diversas proteínas virales implicadas en la evasión de la respuesta inmune y en el rango del huésped. Será relevante, y constituye actualmente un objetivo de nuestro grupo de investigación, determinar si estos cambios pueden facilitar la adaptación de MPXV al ser humano. La adaptación de un *poxvirus* a un nuevo huésped no depende necesariamente de cambios en aquellas proteínas virales que interactúan con el receptor celular específico, como ocurre en SARS-CoV-2 con la proteína *Spike* y el receptor ACE2. Los *poxvirus* necesitan alcanzar una sintonía entre los diferentes mecanismos de evasión viral, propios de cada especie de

poxvirus, y los componentes celulares y moleculares de la respuesta inmune del nuevo hospedador.

Los cambios detectados no parecen haber surgido al azar, sino más bien dirigidos por la reciente transmisión entre humanos. Uno de los factores clave en la evolución experimentada por MPXV ha sido la enzima humana APOBEC3, fundamental en la respuesta innata de los mamíferos frente a determinadas infecciones víricas. Así, durante la infección por VIH, APOBEC3 se activa para desaminar las citosinas del genoma viral y convertirlas en uracilos, desestabilizando así el genoma viral. En el caso de *mpox*, una parte considerable de las mutaciones detectadas llevan la firma específica de APOBEC3. La acción de esta enzima, lejos de desestabilizar el genoma de MPXV, habría originado una inusual variabilidad genética en MPXV que explicaría la elevada tasa de mutación tras la transmisión entre seres humanos.

Precisamente, basándose en la acumulación lineal en el tiempo de estas mutaciones APOBEC3, un reciente estudio ha podido establecer el año 2016 como el momento inicial en el que estas mutaciones empezaron a acumularse. Esto significa que MPXV circulaba entre seres humanos en África de manera inadvertida antes del brote de 2022.

La posible adaptación de MPXV al ser humano plantea importantes desafíos para la salud pública, ya que puede aumentar la transmisibilidad y virulencia del virus entre la población humana, llegando a ocupar el nicho que

dejó la viruela humana en una población sin inmunidad frente a estos poxvirus. De hecho, desde hace mucho tiempo, los principales temores relacionados con el virus MPXV incluyen su capacidad para convertirse en un nuevo virus de la viruela humana, así como su posible utilización como arma biológica.

CONSIDERACIONES E INQUIETUDES FUTURAS

Actualmente el virus continúa circulando, aunque la incidencia de *mpox* es baja en zonas no endémicas, esencialmente en Europa y América del Norte. Sin embargo, tres aspectos son preocupantes y nos indican que *mpox* podría convertirse en una amenaza sanitaria recurrente a nivel global. En primer lugar, se ha detectado un notable incremento de casos desde el verano de 2023 en áreas no endémicas del Pacífico Oriental, probablemente relacionado con el fin de las restricciones Covid 19 en China. En segundo lugar, la incidencia en zonas endémicas como la República Democrática del Congo (RDC) ha ido incrementado paulatinamente durante los últimos años, llegando a alcanzar máximos históricos en la actualidad con casi 13.000 casos sospechosos este último año y una mortalidad cercana al 5%. Las previsiones en estas áreas, generalmente desprovistas de test de diagnóstico, vacunas y antivirales, no son nada positivas. En tercer lugar, en noviembre de 2023 se ha documentado por primera vez la transmisión directa entre miembros del colectivo HSH del clado I, el más virulento. A diferencia de otros casos de clado I detectados anteriormente en zonas boscosas remotas, en esta ocasión la transmisión tuvo lugar en un núcleo urbano (Kenge), en uno de los locales nocturnos frecuentados por el colectivo HSH y ha puesto de manifiesto el riesgo de que este clado I se extienda entre este colectivo de un modo aún más virulento del que lo hizo el clado IIb durante el brote de 2022.

Otro aspecto inquietante es la incorporación de nuevas especies de mamíferos a la zoonosis, especialmente que pudieran sostener de manera inédita una transmisión estable del virus en las ciudades. Un reciente análisis filogenético integrando 63 genomas de poxvirus con variables ecológicas, ambientales y genéticas propias de 1500 especies europeas de mamíferos y aves identificó el zorro rojo y la rata marrón como potenciales hospedadores que pudieran transmitir el virus a humanos (Figura 2).

Otro aspecto a tener en cuenta es que un cambio en el tipo de transmisión, por ejemplo, la adaptación del virus a una transmisión aérea, podría extender la enfermedad a otros colectivos diferentes del HSH,

implicando una mayor dificultad en el control de la transmisión.

Durante el brote de 2022, la elevada tasa de mutación del virus originó rápidamente la aparición y expansión de mutantes resistentes a *Tecovirimat*, uno de los dos antivirales actualmente recomendados para el tratamiento de *mpox*, evidenciando la necesidad de continuar desarrollando nuevos antivirales de cara a futuros brotes. Entre las actuales vacunas frente a *mpox*, las basadas en el virus modificado de Ankara (MVA), un *poxvirus* altamente atenuado, muestran menos efectos secundarios que otras, son aptas para pacientes inmunodeprimidos y más seguras que la administrada frente a la viruela humana en el siglo XX. Aun así, el desarrollo de estas vacunas podría mejorar su actual eficacia.

Entre las lecciones extraídas del brote global de 2022 destacaría que se debe aumentar la atención epidemiológica futura a este virus, especialmente en las zonas endémicas, que carecen de capacidad diagnóstica para detectar rápidamente la circulación del virus entre la población. También merece una revisión la capacidad de producción actual de la vacuna de *mpox* y sus criterios de administración. Finalmente, no podemos ignorar aquellas mutaciones surgidas a consecuencia de la transmisión humana y la investigación básica debe tratar de determinar su impacto sobre la virulencia, la patogénesis o la transmisión. ■

PARA LEER MÁS

- Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruíz-López MJ, et al. A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. *Emerging Microbes & Infections* 11 (2022) 2570-8.
- Ferraguti M, Martínez-de la Puente J, Jiménez-Clavero MÁ, et al. A field test of the dilution effect hypothesis in four avian multi-host pathogens. *PLoS Pathogens* 17 (2021) e1009637.
- Ferraguti M, Heesterbeek H, Martínez-de la Puente J, et al. The role of different Culex mosquito species in the transmission of West Nile virus and avian malaria parasites in Mediterranean areas. *Transboundary and emerging diseases* 68 (2021) 920-30.
- Kilpatrick AM, Daskaz P, Jones MJ, et al. Host heterogeneity dominates West Nile virus transmission. *Proceedings of the Royal Society B* 273 (2006) 2327-33.
- Magallanes S, Llorente F, Ruiz-López MJ, et al. Long-term serological surveillance for West Nile and Usutu virus in horses in south-West Spain. *One Health* 17 (2023) 100578.
- Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Eurosurveillance* 20 (2015) 21135.