

Viruela símica y embarazo: Revisión

Monkeypox and pregnancy: A review

Jeiv Gómez¹, Carlos Cabrera Lozada², David Martín Del Campo³, Pedro Faneite⁴,
Carlos David Cabrera Figallo⁵

RESUMEN

Las infecciones virales durante el embarazo conducen a un espectro de resultados maternos y fetales, que van desde enfermedades asintomáticas hasta condiciones más críticas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió la notificación de 53 027 casos confirmados de viruela símica (VS) en 100 Estados Miembros que no son endémicos para VS. Las infecciones emergentes durante el embarazo son motivo de preocupación. La VS, actualmente es una enfermedad zoonótica rara, causada por el virus de la viruela del simio (VVS), pertenece a la familia Poxviridae, El VVS se transmite primariamente por microgotas respiratorias (aerosoles), por contacto directo con fluidos corporales u objetos contaminados con dichos fluidos. La infección en embarazadas ha sido reportada de manera limitada, con una alta tasa de abortos y mortinatos. Se recomienda la vacunación a

las embarazadas expuestas o con riesgo de exposición y la aplicación de antivirales en casos graves. La vía de resolución será establecida según indicaciones obstétricas.

Palabras clave: Viruela símica, embarazo.

SUMMARY

Viral infections during pregnancy lead to a spectrum of maternal and fetal outcomes, ranging from asymptomatic illness to more critical conditions. The World Health Organization (WHO) received notification of 53,027 confirmed cases of monkeypox in 100 Member States that are not endemic to monkeypox. Monkeypox is currently a rare zoonotic disease caused by the monkeypox virus (SVV), which belongs to the Poxviridae family. SVV is transmitted primarily by

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.13>

ORCID: 0000-0003-4833-5160¹

ORCID: 0000-0002-3133-5183²

ORCID: 0000-0001-9316-6365³

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁴

ORCID: 0000-0003-2184-0888⁵

¹Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Programa Medicina Materno Fetal. Maternidad “Concepción Palacios”. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 8 de julio 2022

Aceptado: 6 de septiembre 2022

²MD, PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del Programa en Medicina Materno Fetal. Academia Nacional de Medicina, Miembro Correspondiente Nacional Puesto 16.

³MD, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Coordinador de Sala de Partos y Perinatología, Clínica El Ávila. Profesor invitado posgrado Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas.

⁴ MD, PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. Academia Nacional de Medicina. Individuo de Número.

⁵Médico. Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Universitario Militar “Carlos Arvelo”.

Autor de correspondencia: E-mail: carloscabreralezada@gmail.com

respiratory droplets (aerosols), or by direct contact with body fluids or objects. contaminated with these fluids. Infection in pregnant women has been reported in a limited way, with a high rate of abortions and stillbirth. Vaccination is recommended for pregnant women exposed or at exposure high risk, as well as the application of antivirals in severe cases. The route of resolution will be established according to obstetric indications.

Keywords: *Monkeypox, pregnancy.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones virales durante el embarazo conducen a un espectro de resultados maternos y fetales, que van desde enfermedades asintomáticas hasta condiciones más críticas que se presentan con morbilidad materna grave, muerte fetal, parto prematuro, crecimiento fetal restringido y anomalías congénitas fetales, ya sea aparentes al nacer o más adelante en la vida (1,2). A medida que se reconocen nuevas enfermedades infecciosas que afectan a un gran número de personas y países, como la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) decretada pandemia hace más de dos años y más recientemente, el brote de la viruela símica humana (VS), también conocida como *Monkeypox*, generan preguntas críticas sobre cómo estas enfermedades infecciosas afectarán a las embarazadas y sus productos.

Las infecciones emergentes y reemergentes durante el embarazo son motivo de preocupación: (a) las gestantes, pueden ser más susceptibles o más gravemente afectadas por infecciones emergentes; (b) las infecciones emergentes durante el embarazo pueden tener efectos adversos en el feto; y (c) la profilaxis o el tratamiento de infecciones emergentes recomendados para la población general pueden no ser apropiados o aceptados por las gestantes (3,4).

El procedimiento de la vacunación reportado por Edwar Jenner en Inglaterra hace más de 200 años, fue un hito en la historia de la medicina y la lucha contra la viruela. El último caso de viruela adquirida naturalmente ocurrió en 1977, y en 1980 se declaró erradicada la viruela en todo el mundo tras una campaña mundial de vacunación

y contención. Han pasado 40 años o más, desde que todos los países suspendieron la vacunación antivariólica de rutina con vacunas basadas en el virus vaccinia (1,2,5,6).

Durante los últimos 40 años, se han producido variantes de las vacunas basadas en el virus vaccinia con perfiles de seguridad mejorados, y que a través de ingeniería genética en los laboratorios se ha empleado en vacunas candidatas para una variedad de usos. Los datos históricos han indicado que la vacunación contra la viruela tiene una protección de aproximadamente el 85 % contra la VS (5). Sin embargo, después de la erradicación de la viruela en 1980, ya no se indicó la vacunación de rutina contra la viruela, y ahora han pasado cuatro décadas desde cualquier programa de vacunación contra el ortopoxvirus.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió la notificación de 26 casos confirmados de viruela símica en 31 Estados Miembros que no son endémicos para VS, para el día 20 de mayo de 2022, activando la alerta y vigilancia epidemiológica en la región la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1,2). Para el día 17 de junio de 2022, se reportaron 1 423 casos confirmados en todo el mundo de VS. De estos, 1 243 casos se confirmaron en la Unión Europea: resaltando Alemania, España, Portugal y Reino Unido (6). El día 23 de julio, la OMS declaró la VS como una emergencia de salud pública de importancia internacional, con reportes de 16 000 casos en 75 países, con 5 muertes (6). Para el 04 de septiembre de 2022, se han reportado 53 027 casos en 100 países, con 15 muertes (7). Para el 01 de septiembre de 2022, los países con más casos confirmados eran Estados Unidos de América (EUA) con 19 355 casos, seguidos por España con 6 543 y Brasil con 5 037 casos (8). 60 % de los casos se han reportado en la región de Las Américas y 38 % en Europa. La mayoría de los casos han sido en hombres jóvenes, muchos de los cuales se auto identifican como hombres que tienen sexo con hombres y ninguno con antecedentes de viajes recientes a áreas donde la enfermedad es endémica (1,2,6).

En Venezuela se reportó el primer caso el 12 de julio de 2022, y 2 casos más el 24 de agosto de 2022 (7-10). Desde el mes de mayo de 2022, la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) emanó Protocolo de Vigilancia

epidemiológica para VS (11). El desafío en términos de implementación de una respuesta institucionalizada, coordinada, oportuna y eficaz en prevención, detección y manejo adecuado de los casos de VS requiere revisión crítica de la evidencia disponible, así como la generación de consensos en la comunidad científica y los organismos sanitarios nacionales y supranacionales para poder contener el brote epidémico, con un uso racional de los recursos disponibles en función de su impacto como emergencia de salud pública de importancia internacional (1,2,6,11-29).

Los trabajadores de la salud (TS) se encuentran en la primera línea de atención de los casos de pacientes sospechosos o probables y confirmados, inclusive los portadores asintomáticos (30-32), con tendencia a infectarse más que la mayoría de las personas y, quizás, con mayor probabilidad de enfermarse de gravedad. A pesar de esto, un caso de julio de 2021 en EUA, donde se consideraron a 46 posibles contactos del personal sanitario, quienes en su mayoría no tuvieron medidas de protección adecuadas, no se evidenció ningún contagio (32).

EPIDEMIOLOGÍA

La VS, actualmente es una enfermedad zoonótica poco frecuente fuera de África, causada por el virus de la viruela del simio (VVS), un virus ADN relativamente grande (200-250 nanómetros) que pertenece a la familia *Poxviridae*, subfamilia *Chordopoxvirinae* y género *Orthopoxvirus* (23,25-29,33-36). El género *Orthopoxviridae* incluye especies estrechamente relacionadas como el virus de la viruela y otros ortopoxvirus animales como *Camelpox* (CamV) y *Cowpox* (CowV) incluyendo al VVS que infectan naturalmente una amplia variedad de especies de mamíferos, incluidos los humanos, y son responsable de varios brotes zoonóticos.

Debido a ser virus ADN relativamente grandes (viriones de 200-400 nm con genoma de 130-375 kbp), los ortopoxvirus son mejores en detectar y reparar mutaciones que los virus ARN, como por ejemplo el SARS-CoV-2 (23,25-29). Consecuentemente, esto previamente había resultado en 1-2 mutaciones por genoma

por año en el VVS. Sin embargo, los estudios de secuenciación realizados durante el brote epidémico de 2022 han revelado que hay de 6 a 12 veces más, el número de polimorfismos de nucleótidos simples, sugiriendo evolución acelerada y adaptación incrementada al huésped humano (23,28). Esto podría haber contribuido a la transmisión críptica humana del VVS por años, antes de que el brote epidémico global se viera amplificado por eventos súper propagadores en 2022 (23,25-29).

El virus de la viruela está estrechamente relacionado con el VVS (23,25-29,33,34). El virión del VVS es de 200-250 nm, mientras que su genoma es de 190-260 kbp. El virión del virus de la viruela es de 200-400 nm y su genoma de 130-375 kbp (23,25-29). A nivel molecular, la región central del VVS es idéntica en 96,3 % al virus de la viruela y las secuencias de aminoácidos de las proteínas del virión codificadas a este nivel 99,2 % homólogas (23). Sin embargo, difieren en las regiones terminales del genoma viral que codifican factores asociados a la virulencia, como, por ejemplo, los genes de resistencia al Interferón (IFN) y los inhibidores de la interleuquina-1 β , lo que podría explicar las variaciones en las manifestaciones clínicas y gravedad de la enfermedad entre ambos virus (23). Se han descubierto genes ortólogos con función presente en el VVS y ausentes/fragmentados en el virus de la viruela (COP-B19R, BR- 05/18/45 /158/181/197/203/207/219), esto podría generar diferencias en la respuesta inmunológica a la VS y la vacunación (37).

El nombre de VS se origina en el descubrimiento inicial del virus en monos en un laboratorio danés en 1958, cuando los monos enviados desde Singapur a dicho centro de investigación se enfermaron (38). La VS es una enfermedad endémica en bosques lluviosos, en regiones del Centro Africana, Liberia, Nigeria, Sierra Leona, and República del Congo).

Entre los años 2000 y 2009 (24, 25), la VS fue reportada en 3 países africanos (República Democrática del Congo, República del Congo y Sudán del Sur), pero entre 2009 y 2019, se observaron casos en diferentes países africanos (Camerún, República Democrática del Congo, Republica Centro Africana, Liberia, Nigeria, Sierra Leona, Benín, Gabón, Costa de Marfil, Nigeria). Desde 2017, Nigeria ha experimentado

un gran brote de 558 casos sospechosos y 241 confirmados, con una tasa de mortalidad del 3 % aproximadamente (24, 25). Los datos de vigilancia de casos sospechosos de VS en la República Democrática del Congo, mostraron que la incidencia aumentó de 0,64/100 000 en 2001 a 2,82/100 000 en 2013 (39).

En la República Democrática del Congo, donde la incidencia anual de VS está estimada en 3,5-5 casos/10 000 habitantes, se ha descrito la infección de los TS de 1/100 casos confirmados. En la mayoría de los países africanos, los TS en la primera línea de atención están en riesgo permanente de contraer y propagar diferentes enfermedades infecciosas, como la VS (0,9 %) (40,41).

El promedio ponderado de la mediana de edad de infección por VS en África ha evolucionado de 4-5 años en las décadas de 1970-1980 a 10-21 años en las décadas de 2000-2010, donde los hombres representan ≥ 50 % de los casos. Fuera del continente africano la mayoría de los casos ocurre frecuentemente en hombres adultos (39,42,43).

La tasa de letalidad en África de casos confirmados, probables y/o posibles de VS va desde 3,6 % a 10,6 % con un promedio de 8,6 % (39). Durante las últimas dos décadas (2000-2019), solo el 37,5 % (6/16) de las muertes ocurrieron en niños menores de 10 años, con una edad media de 27 años (42). No se registraron muertes entre los casos reportados fuera del continente africano (44).

Ante la discusión en la comunidad científica sobre las características y la evolución de las variantes/clados del VVS, las aparentes diferencias filogenéticas y clínicas existentes entre ellas y sus posibles repercusiones para la salud pública, es necesario alcanzar uniformidad en como referirse a las mismas. La OMS ha alcanzado consenso en referirse a las variantes/clados mediante el uso de números romanos y caracteres alfanuméricos (45). El clado de la Cuenca del Congo (África Central) del VVS es referido como Clado I y el de África Occidental como Clado II. Adicionalmente, se acordó que el Clado II tiene 2 subclados, Clado IIA y Clado IIB (este último se refiere principalmente el grupo de variantes de amplia circulación durante el brote epidémico mundial de 2022) (45). En

general, la VS causada por VVS del Clado I es más virulenta y letal que la causada por el Clado II. Se ha documentado que la tasa de letalidad del clado II es del 1 %, mientras que la del clado I puede alcanzar el 10 % (27).

Modo de transmisión y factores de riesgo

La VS es una enfermedad zoonótica, con transmisibilidad interhumana demasiado baja para sostener la propagación en poblaciones susceptibles. La exposición a un reservorio animal podría haber sido la fuente de infección para al menos el 27 % de los pacientes que no informaron exposición a otros pacientes durante el período de incubación. Se ha evidenciado infección por el virus de la viruela símica en muchos animales como ardillas listadas, ardillas arborícolas, ratas de Gambia, lirones enanos africanos, diferentes especies de simios y otros. Aunque aún no se ha identificado el reservorio natural de la viruela símica, los roedores son la opción más probable (23-27). La deforestación y la invasión humana en los diferentes ecosistemas, han provocado el aumento de casos (46).

Esta enfermedad se transmite por vía respiratoria: gotas grandes y también por aerosoles, aunque se desconoce la contribución de los aerosoles en la transmisión, por contacto directo con las lesiones, con fluidos corporales u objetos contaminados con dichos fluidos (fómites).

La probabilidad de transmisión entre individuos sin contacto cercano se considera baja (35).

Pese a que se ha establecido que el VVS está presente en fluidos vaginales y seminales, no hay evidencia clara de transmisión sexual. Las cadenas de transmisión del VVS suelen ser cortas (a diferencia de lo visto con la viruela humana). El número de reproducción básico (R_0) es de 0,8, pero mayor a 1 en hombres que tienen sexo con hombres. Para contextualizar, el SARS-CoV-2 tiene un R_0 que es variante-dependiente, R_0 de 2,5 en la cepa original, R_0 de 7 en la variante delta, R_0 de 10 en la variante ómicron, mientras que el virus de la viruela tenía un R_0 entre 3,5-6 (23).

Nigeria viene notificando casos continuados de VS desde septiembre de 2017 (25). Desde

septiembre de 2017 hasta el 30 de abril de 2022, se han notificado en total 558 presuntos casos en 32 estados del país (25). De ese total, se confirmaron 241 casos, de los que ocho fueron mortales (tasa de letalidad: 3,3 %). Del 1 de enero al 30 de abril de 2022, se han notificado 46 presuntos casos, de los que 15 se confirmaron. En 2022 no se ha registrado ninguna víctima mortal. Entre 2017 y 2018, el 78,3 % de los pacientes tuvo un contacto epidemiológico con personas que padecían las mismas lesiones características de la enfermedad (42).

En junio de 2003, se informó la primera evidencia de infección de VS adquirida en la comunidad, en EUA (36). Para el 8 de julio de 2003, se habían notificado un total de 71 casos de VS en seis estados. Este brote se atribuyó a la importación de roedores infectados, el contacto con perros de las praderas y su posterior contagio (género *Cynomys*, familia de los esciúridos; emparentados con las marmotas y ardillas de tierra), los cuales los tenían como mascotas dichos enfermos (36). Debido a que algunas de estas mascotas infectadas estaban en hogares con madres embarazadas, existe la preocupación pasada y futura de aconsejar y alertar a las embarazadas, ya que cada día más hogares, dan acogida a animales exóticos como mascotas.

Se define el contacto como una persona, que en el período que comienza con la aparición de los primeros síntomas de un caso probable, sospechoso o confirmado de VS y que termina cuando todas las costras han desaparecido, tiene uno o más de las siguientes exposiciones: a) contacto físico directo piel a piel (tocarse, abrazarse, besarse, contacto íntimo o sexual); b) contacto con materiales contaminados como ropa o sábanas, incluyendo material retirado de habitaciones, o superficies durante el manejo de lavandería o limpieza de cuartos contaminados; c) exposición respiratoria prolongada cara a cara en proximidad cercana; d) exposición ojo/mucosa o respiratoria a material de lesiones como vesículas, pústulas o costras de una persona infectada; 6) personal sanitario potencialmente expuestos en ausencia de uso apropiado de equipos de protección personal (EPP) (13).

La transmisión con la manipulación a través del contacto con la piel, objetos personales y través de aerosoles generalmente requiere un

contacto cara a cara prolongado. Por ello, están en mayor riesgo los TS, los miembros del hogar y otros contactos cercanos de casos activos. El personal sanitario deberá extremar las medidas de bioseguridad, incluyendo el uso apropiado de EPP, ya conocidas a través de la experiencia adquirida durante la pandemia, pero que en la actualidad se pueden encontrar relajadas por estos y sus familiares (13-15,17,19).

La transmisión entre humanos obliga a los clínicos a tomar medidas específicas de prevención para una atención óptima, minimizando así el riesgo de contagio entre la paciente y el personal de salud (médicos, enfermeras, transportadores y personal de limpieza, técnicos auxiliares entre otros) (13-15,17,19).

En una revisión de todos los casos de VS en el Reino Unido, entre el 15 de agosto de 2018 y el 10 de septiembre de 2021, se identificaron siete pacientes, 4 hombres y 3 mujeres. Tres adquirieron el VVS en el Reino Unido: un TS adquirió el virus de manera nosocomial, y un paciente adquirió el VVS en el extranjero, contagiando a un adulto y un niño dentro de su entorno familiar (47).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la VS suele ser de 6 a 16 días, pero puede variar de 5 a 21 días. La infección puede ser dividida en dos partes (fase contagiosa): 1. Fase invasiva (0-5 días), donde los signos principales son fiebre, linfadenopatía, dolor de espalda, cefalea intensa, mialgias y astenia grave. La linfadenopatía es una característica distintiva de la VS en comparación con otras enfermedades que inicialmente pueden parecer similares (varicela, sarampión, viruela). 2. Erupción maculopapular: ocurre de 1 a 3 días después del inicio de la fiebre. Tiende a concentrarse más en la cara y las extremidades que en el tronco. Afecta la cara (95 % de los casos), y las palmas de las manos y las plantas de los pies (75 % de los casos). También se ven afectadas la mucosa oral (70 % de los casos), los genitales (30 %) y las conjuntivas (20 %), así como la córnea. La erupción evoluciona secuencialmente de máculas (lesiones con una base plana) a pápulas (lesiones firmes ligeramente elevadas), vesículas (lesiones llenas de líquido

claro), pústulas (lesiones llenas de líquido amarillento), costras que se secan y se caen en unos diez días. El número de lesiones varía de unas pocas a varios miles. En casos graves, las lesiones pueden coalescer hasta que se desprenden grandes secciones de piel (24,48,49).

El síndrome clínico caracterizado por fiebre, exantema y linfadenopatía requiere rara vez de ingreso hospitalario. Las principales complicaciones pueden ser: sobreinfección bacteriana de la piel, cicatrices permanentes en la piel, hiperpigmentación o hipopigmentación, cicatrices corneales permanentes (pérdida de la visión), neumonía, deshidratación (vómitos, diarrea, disminución de la ingesta oral debido a lesiones orales dolorosas y pérdida insensible de líquidos por alteración generalizada de la piel), sepsis, encefalitis y muerte (Baja probabilidad) (50).

Para clasificar la gravedad clínica de la VS la OMS se basó en la puntuación del número de lesiones cutáneas: leve (<25 lesiones cutáneas), moderada (25-99 lesiones cutáneas), grave (100-250 lesiones cutáneas) o muy grave/crítica (>250 lesiones cutáneas) (17,19,39).

Los criterios de ingreso hospitalario recomendados son (14):

- 1) Neumonía, con o sin dificultad respiratorio.
- 2) Encefalitis o meningitis.
- 3) Lesiones oculares con riesgo de pérdida de la visión, dolor ocular o alteración visual.
- 4) Lesiones faríngeas que impidan la deglución de líquidos o comprometan la vía aérea.
- 5) Celulitis grave con compromiso orgánico.
- 6) Fiebre persistente en pacientes inmunosuprimidos.
- 7) Proctitis que requiera analgesia endovenosa y/o reposo gastrointestinal.
- 8) Deshidratación.
- 9) Vómitos o diarrea persistentes.
- 10) Sepsis.

En una serie de 16 países con 528 pacientes con VS de abril a junio de 2022 (20), se reportó que la transmisión ocurrió en 95 % de los casos

durante la actividad sexual, con un período de incubación promedio de 7 días (rango de 3 a 20 días), 98 % de los casos se dieron en hombres que tienen sexo con hombres, 75 %, 41 % con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticado previamente. 95 % presentaron exantema (64 % ≤10 lesiones), 73 % con lesiones anogenitales, 41 % con lesiones mucosas. Otros síntomas de afectación sistémica fueron fiebre (62 %), astenia (41 %), mialgias (31 %) y cefaleas (27 %), con linfadenopatías en 56 % de los casos. Infecciones de transmisión sexual concomitantes se reportó en un 29 %. Se detectó ADN del VVS en 29 de 32 pacientes a los que se les analizó líquido seminal. Se indicó tratamiento antiviral en 5 % de los casos, con 13 % de hospitalizaciones. Las causas de hospitalización fueron para manejo del dolor (la mayoría dolor anorrectal), sobreinfección de partes blandas, propósitos de control de la infección, faringitis limitante de ingesta oral, lesiones oculares, daño renal agudo y miocarditis.

DIAGNÓSTICO

Las definiciones de casos se muestran en el Cuadro 1.

Laboratorio reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa

La PCR en tiempo real, es la prueba de laboratorio preferida dada su precisión y sensibilidad (12,17,19). Para esto, las muestras de diagnóstico óptimas de infección por el VVS son las lesiones de la piel: el techo o el líquido de las vesículas y pústulas, las costras secas, así como de la mucosa nasal u oral. Cuando sea factible, la biopsia es una opción. Las muestras de lesiones deben almacenarse en un tubo seco y estéril (sin medios de transporte viral) y mantenerse en frío. La identificación molecular por PCR en tiempo real se determinó por análisis cuantitativo utilizando una hemaglutinina MGB de pan-ortopoxvirus en tiempo real según el protocolo que utiliza una curva estándar basada en un plásmido linealizado que contiene el gen de hemaglutinina MPXV (51).

Alternativamente, las pruebas que indican la presencia de orthopoxvirus en una muestra de paciente, salvo la exposición del paciente a otro del mismo género, pueden

VIRUELA SÍMICA Y EMBARAZO

Cuadro 1

Definiciones de caso. Modificado de Bunge y col. (39)

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN
SOSPECHOSO	Aparición repentina de fiebre alta, seguida de una erupción de pústula vesicular que se presenta predominantemente en la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies; o la presencia de al menos 5 costras tipo viruela.
CONFIRMADO	Caso sospechoso con confirmación de laboratorio (Anticuerpo IgM Positivo, pruebas de detección de antígenos, PCR o aislamiento del virus).
PROBABLE	Caso sospechoso sin posibilidad de confirmación por laboratorio, pero con nexo epidemiológico a caso confirmado.
POSIBLE	Erupción vesicular, pustulosa o costrosa, no diagnosticada como varicela por la familia o el proveedor de atención médica. Antecedentes de fiebre y erupción vesicular o costrosa. El individuo cumplió con uno de los criterios epidemiológicos o demostró niveles elevados de IgM específica para ortopoxvirus y presentó erupción y fiebre inexplicable y ≥ 2 otros signos o síntomas de los criterios clínicos.

ser suficientemente diagnósticas, así como la visualización en microscopia electrónica, tinción inmunohistoquímica para antígenos de orthopoxvirus, estudios de suero para IgM anti- orthopoxvirus (que indican exposición reciente) e IgG (que indica exposición previa o vacunación) (12-15,17,19,23,39).

Como los ortopoxvirus son serológicamente reactivos de forma cruzada, los métodos de detección de antígenos y anticuerpos no brindan una confirmación específica de la VS (12-15,17,19,49). Pruebas de detección de antígenos como Orthopox BioThreat® Alert assay, tienen evidencia que respaldan su uso clínico como pruebas de cribado rápido en casos sospechosos o probables, especialmente en entornos sanitarios limitados para confirmación rápida mediante el uso de PCR en tiempo real (22).

Otros exámenes, como rutina general, incluyen: hematología completa, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, bicarbonato, transaminasas, proteínas totales y albúmina, bilirrubina total, gamma glutamil transferasa y amilasa (14,19,20). La hematología completa,

pruebas de funcionalismo hepático y renal son requeridas para monitorización paraclínica en pacientes hospitalizados recibiendo fármacos antivirales (19).

TRATAMIENTO

La persona infectada debe permanecer aislada, usar una mascarilla quirúrgica y mantener las lesiones cubiertas tanto como sea razonablemente posible hasta que todas las costras de las lesiones se hayan desprendido de forma natural y se haya formado una nueva capa de piel para evitar contagio al personal de salud o dentro del entorno familiar. Los pacientes ya no se consideran infecciosos después de que se caen todas las costras (37).

Dos fármacos antivirales biodisponibles por vía oral, brincidofovir (Tembexa®) y tecovirimat (Tpoov®), han sido aprobados en los EUA para el tratamiento de la viruela por la *Food and Drug Administration* (FDA) (19,21,52-60). Ninguno de los fármacos ha sido estudiado en ensayos de eficacia en humanos; sin embargo, ambos fármacos demostraron eficacia contra otros ortopoxvirus (incluido el VVS) en modelos animales. Hay informes de uso compasivo de tecovirimat para vaccinia complicada (53). Un fármaco endovenoso, el cidofovir (Vistide®), utilizado en citomegalovirus y coinfección por VIH se ha utilizado durante el brote epidémico de VS de 2022 (14,19,23,26). Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dieron licencia de uso de tecovirimat, brincidofovir y cidofovir para VS (19). Se ha reportado la

eficacia en estudios comparativos en animales, de un análogo del tecovirimat desarrollado en Rusia por el Centro Nacional de Investigación de Virología y Biotecnología VECTOR, el NIOCH-14 (19,61,62). Sin embargo, la eficacia clínica de este compuesto es incierta.

Para tratamiento sintomático, la OMS (19) recomienda en: a) fiebre, uso de paracetamol; b) manejo del dolor, paracetamol, tramadol y morfina en forma escalonada; c) prurito, loratadina; d) náuseas y vómitos, ondansetrón (asociado a prolongación del intervalo QT) o prometazina (sólo en adultos); e) dispepsia, omeprazol; f) manejo conservador de la diarrea, no se recomienda uso de fármacos inhibidores de motilidad por riesgo de íleo intestinal; g) ansiedad que no mejore con consejería apropiada, diazepam (contraindicado en pacientes con alteración del estado mental); h) agitación psicomotriz con peligro potencial para sí mismo, personal sanitario u otros pacientes, diazepam (vigilar protección vía aérea) y haloperidol (asociado a prolongación del intervalo QT).

Evitar uso de salicilatos como la aspirina en niños y adolescentes por asociación con síndrome de Reye. En el embarazo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos por encima de la semana 32 se encuentra contraindicado por riesgo de cierre precoz del *ductus* arterioso. Se puede considerar utilizar la hidroxicina, en conjunto con la loratadina en casos de prurito intenso. El uso de antisépticos tópicos se recomienda en caso de lesiones exudativas, exfoliación o compromiso cutáneo extenso. Las lesiones costrosas se pueden manejar con vaselina en capa fina. Las lesiones orales se sugiere el uso de enjuagues con lidocaína al 1 %. En caso de lesiones genitales ulcerosas se recomienda el uso de baños de asiento, con medios físicos fríos y anestésicos tópicos. Para las lesiones oculares se ha descrito uso cloranfenicol, tobramicina o azitromicina en colirio o gel. Para la proctitis se recomienda considerar antiinflamatorios orales, corticoides tópicos (evitar glucocorticoides sistémicos en el embarazo por sus efectos fetales), antibióticos tópicos u orales (14,19,27).

En caso de infección bacteriana secundaria se recomienda cloxacilina (flucloxacilina), cefalexina, amoxicilina con ácido clavulánico. En caso de sospecha de infección por *Staphylococcus*

aureus resistente a la meticiclina considerar como opciones terapéuticas clindamicina, trimetoprim con sulfametoxazol y doxiciclina (contraindicada en el embarazo). Hay que recordar que se debe evitar el uso fluoroquinolonas, quinolonas y tetraciclinas durante el embarazo, las sulfonamidas están contraindicadas en primer trimestre y después de la semana 32. Las opciones en caso de alergia a la penicilina o los betalactámicos son clindamicina y trimetoprim con sulfametoxazol (14,19).

VACUNACIÓN

El uso de modelos matemáticos indica que la vacunación preventiva primaria (pre-exposición) es la estrategia más eficaz para controlar el brote epidémico de VS. Si se realiza en conjunto con el aislamiento efectivo de casos y el rastreo de contactos, aumenta sustancialmente el potencial para controlar el brote (1,13,16-19,27).

En el caso de la viruela se han desarrollado vacunas de tercera generación (13,17-19,27,63-75), posterior a las vacunas de primera generación, elaboradas a partir de linfa o piel de animales inoculados, como Dryvax® (virus vivo liofilizado), producida por Wyeth, no disponible comercialmente desde la erradicación de la viruela. Las vacunas de segunda generación, como Acam2000® de Emergent Biosolutions (previamente fabricada por Sanofi Pasteur Biologics), son desarrolladas a partir de un clon del virus de la vaccinia (Dryvax®), que ha sido purificado y producido mediante cultivos celulares. La vacuna contiene el virus vivo replicante (vaccinia), se administra en la superficie de la piel mediante escarificación en dosis única, mediante 15 pinchazos de una aguja bifurcada de acero inoxidable. Esta vacuna no está recomendada para las personas con inmunodeficiencias y trastornos cutáneos exfoliativos, como el eczema o la dermatitis atópica.

Entre las vacunas de tercera generación (virus vivos atenuados), con perfiles de seguridad superiores a la primera y segunda generación, tenemos la LC16m8, de KM Biologics, derivada de la cepa Lister de vaccinia, con mínima replicación (16-19,63,64). Aprobada en 1975 en Japón, forma parte de su reserva estratégica

nacional. La seguridad de la vacuna ha sido confirmada en menores de 18 años, así como en modelos animales inmunocomprometidos. No se ha recomendado la vacunación en personas inmunodeprimidas y trastornos cutáneos exfoliativos. Se aplica en una dosis percutánea mediante 5-10 pinchazos con aguja bifurcada.

La Imvamune® (16-19,65-67), vacuna de tercera generación de virus vivos no replicante, derivada de la cepa Ankara de vaccinia modificada, producida por Bavarian Nordic con uso autorizado en Canadá desde 2013, aprobada en EUA por la FDA como Jynneos® y la *European Medicines Agency* (EMA) como Imvanex®, es una vacuna de tercera generación contra la viruela que se probó en personas infectadas por el VIH y en personas que tienen dermatitis atópica. Fue desarrollada para su uso en personas con factores de riesgo elevados de eventos adversos postvacunales. Se aplica en una serie de dos inyecciones subcutáneas de 0,5 mL, con cuatro semanas de diferencia en la vacunación preventiva primaria y vacunación preventiva.

Los pacientes vacunados tienen una erupción cutánea menos intensa y aproximadamente solo el 50 % presentan linfadenopatía. Tampoco hubo muertes en pacientes vacunados. Se aprobó en el 2019 por la FDA, indicada en adultos para la prevención de la viruela y la VS (65,66). Se estima que la vacunación contra la viruela brinda una protección del 85 % contra la VS (5). El estado de vacunación contra la viruela de los pacientes, se puede demostrar en observar y corroborar la cicatriz de vacunación característica.

Actualmente, se desarrolla una cuarta generación de vacunas a través de métodos de atenuación mediante ingeniería genética: delección de genes inmunomoduladores accesorios o esenciales y a través de la inserción de genes inmunomoduladores (37,63). Un ejemplo es la Vacdelta6®, desarrollada por el gobierno ruso, vacuna derivada de células basada en una cepa de virus vaccinia con seis genes de virulencia inactivados, induce la generación de niveles significativamente más altos de anticuerpos neutralizantes del virus en comparación con la variante clonal original (18).

La OMS no recomienda la vacunación en masa actualmente (13-19,23,26,27,67). Para contactos

de casos sospechosos, probables o confirmados, la vacunación preventiva pos-exposición se recomienda con una vacuna de segunda o tercera generación, idealmente dentro de los primeros 4 días de exposición.

La vacunación preventiva primaria se recomienda en personas con alto riesgo de exposición, incluyendo, pero no limitado a hombres que tienen sexo con hombres, personas con múltiples compañeros sexuales, incluidos dentro de las indicaciones de la profilaxis preexposición al VIH o con infección por el VIH en seguimiento en las consultas hospitalarias (13,18,27,67). Otros grupos de alto riesgo son el personal sanitario en riesgo ocupacional, personal de laboratorio trabajando con orthopoxvirus o pruebas diagnósticas de VS y otros grupos a considerar según las políticas nacionales de los países con respecto a la VS y la disponibilidad de vacunas, como, por ejemplo, personal que se encarga de la desinfección de superficies en locales específicos donde se mantienen relaciones sexuales.

Se recomienda la vacunación preventiva post-exposición expedita en contactos estrechos de casos confirmados con alto riesgo de enfermedad grave (13,27,67), a:

- a. Personas con inmunodepresión, incluyendo infección con VIH con <200 cel/mL.
- b. Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación.
- c. Población infantil de cualquier edad.

Aunque la evidencia preliminar sobre la vacunación en menores de 18 años y gestantes es escasa, la enfermedad puede ser más grave y causar secuelas (13,18,27,67). Se recomienda la utilización de un consentimiento informado en estos grupos de población tras realizar una evaluación individualizada del riesgo/beneficio.

Otros grupos de riesgo (13,18,27,67), priorizados para la vacunación preventiva pos-exposición, según disponibilidad, son:

- a. Personal sanitario que haya tenido un contacto cercano (inferior a 1 metro en la misma habitación) sin EPP o que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPP.

- b. Personal de laboratorio que maneje muestras de pacientes sospechosos o confirmados de VS que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPP.
- c. Contactos estrechos (independientemente de su vulnerabilidad) de casos confirmados, en caso de mayor disponibilidad de dosis.

Se ha reportado que la administración por vía intradérmica de un 1/5 de la dosis administrada por vía subcutánea (0,1 mL), en dos dosis, separadas por un intervalo de 28 días, es de respuesta inmunológica humoral similar con respecto a la dosis administrada en la pauta estándar subcutánea (13,16,18). No se estudió la respuesta inmune celular. El estudio no incluyó gestantes. Tomando en cuenta las limitaciones en torno a la disponibilidad de vacunas en gran parte de los países afectados por el brote epidémico de VS, varios países han aprobado la pauta de vacunación con una dosis intradérmica de 0,1 mL (1/5 de la pauta estándar de 0,5 mL subcutánea) y cumplir la segunda dosis, según disponibilidad. En las gestantes, de forma preliminar, se ha recomendado mantener la pauta estándar.

VS Y EMBARAZO

El genoma de los poxvirus codifica al menos 17 proteínas para la unión celular, fusión de membrana y penetración que da como resultados diversos mecanismos de entrada al huésped que

varían de una cepa a otra y de la célula huésped tipo a tipo de célula huésped (Figura 1) (76).

Se ha informado que alrededor del 10 % de las células trofoblásticas de placentas a término podrían infectarse *in vitro* con el virus de la viruela (76,77). Los cultivos de trofoblastos infectados con virus de la viruela muestran cambios citopáticos como condensación citoplasmática, mitosis y una disminución en la producción de gonadotropina coriónica humana (Figura 2) (23,26).

	VIRUS VIRUELA
Proteína de superficie de unión al receptor	Complejo de fusión de entrada
Receptor viral en el humano	No receptor específico célula huésped
Células diana	Células del tracto respiratorio y mucosa oral
Células placentarias que expresan receptores virales	Células del trofoblasto

Figura 1. Proteínas de superficie viral involucradas en la entrada celular y la presencia de receptores en las células de la placenta (original de los autores).

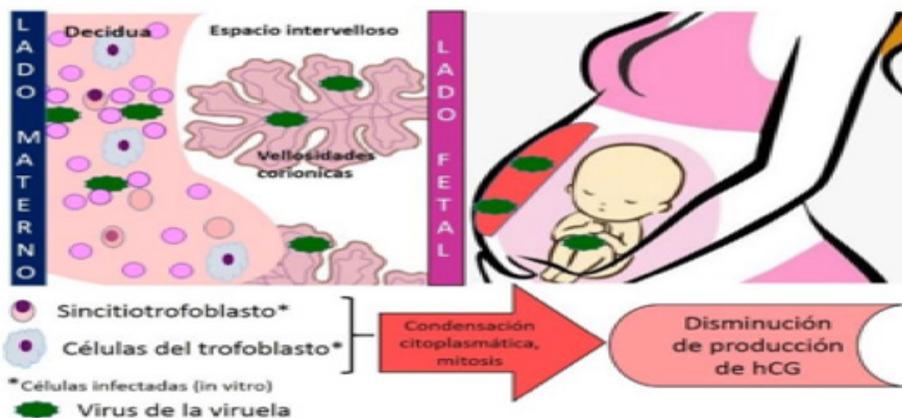


Figura 2. Síntesis de infección viral de la viruela y efectos principales en la placenta (original de los autores).

Dado que tienen un tamaño similar (23,25-29,33-36,76-79), estos efectos placentarios del virus de la viruela podrían ser extrapolables al VVS, y, por lo tanto, ocurrir transmisión vertical del virus al feto (23,26,76-78).

Pese a que el brote epidémico de VS de 2022 ha afectado de forma desproporcionada a hombres que tienen sexo con hombres, la infección por VVS no está confinada por género u orientación sexual. Es razonable pensar se reportarán casos de VS y embarazo, con el tiempo y el aumento de la vigilancia epidemiológica. Existen tres razones por las cuáles las gestantes, son especialmente susceptibles a la infección por VVS (23).

La primera razón es que la atenuación fisiológica del embarazo de la respuesta inmunitaria celular mediada por células Th1, con predominancia de la inmunidad humoral mediada por células Th2, incrementa la susceptibilidad hacia las infecciones virales. Las citoquinas Th1, incluyendo el IFN tipo 1 inhibe la replicación viral a través de actividades de inmunoreguladoras directas e indirectas al ligarse a receptores heterodiméricos ampliamente expresados en la superficie celular. El VVS expresa proteínas solubles ligando IFN α/β que interfieren con las vías de señalización del IFN e inhibiendo los mecanismos de respuesta antiviral del huésped. La susceptibilidad y la virulencia teóricamente se verían aumentadas durante el embarazo por la predominancia Th2 y la evasión del IFN por las proteínas ligando expresadas por el VVS (23).

La segunda razón es que la erradicación de la viruela y el consiguiente cese del programa de vacunación global en 1980, crearon un nicho para el VVS debido a la menguante inmunidad de la población. La edad media de diagnóstico se ha incrementado desde niños pequeños (4 años) a jóvenes adultos (21 años) en 2010-2019. Durante el brote epidémico de 2022, hombres adultos con edad promedio es de 36 años (rango de 31 a 43 años) componen el grupo con mayor número de casos confirmados. La edad reproductiva según la OMS es de 15 a 49 años, por lo que las gestantes no inmunizadas están con un riesgo significativamente alto de infectarse por el VVS (23).

La tercera razón es que la transmisión vertical y la pérdida del embarazo se han reportado posterior a la infección por el VVS.

La transmisión del brote actual en países no endémicos con población sin inmunidad previa e inmunodeprimida (41 % de los casos confirmados son VIH positivos), pueden permitir al VVS adquirir mutaciones que incrementen la virulencia y la probabilidad de que ocurra una diseminación sostenida. Por lo que la VS, pudiera evolucionar de una zoonosis regionalmente limitada, a una enfermedad infecciosa endémica global. Los embarazos, particularmente en países de bajos o medianos ingresos, podrían estar en riesgo, agravados por la realidad que 89 % de los 213 millones de embarazos que ocurren anualmente, se dan en entornos de recursos limitados, con la mayor probabilidad de resultados obstétricos y perinatales adversos (23).

Tanto las mujeres vacunadas como las no vacunadas que contraen la viruela durante el embarazo, sufren tasas de mortalidad mucho más altas que las no embarazadas. A pesar de su descubrimiento hace más de 4 décadas, se sabe poco sobre la VS durante el embarazo (5,14,23,26,75,80-82).

La infección en embarazadas ha sido reportada de manera limitada. La Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal, proyecto de Momprenatal LLC, compañía con registro en los EUA (14), realizó recientemente una revisión sistemática de la literatura para la elaboración de guías de manejo de la VS en el embarazo, encontrando que se han reportado 7 casos, con 2 muertes fetales anteparto, 3 abortos, 1 parto pretérmino con neonato de 1 500 g 6 semanas posterior al inicio de los síntomas con signos clínicos de infección congénita por VVS, y 1 parto eutócico simple sin complicaciones.

Se ha notificado un caso probable de infección perinatal en Zaire. Aproximadamente a las 24 semanas de gestación, una mujer embarazada desarrolló una enfermedad febril con erupción cutánea y, posteriormente se aisló el VVS de una lesión vesicular. Seis semanas después, dio a luz a un recién nacido de 1 500 g que tenía una erupción cutánea generalizada parecida a la VS (5).

En un estudio realizado en la República Democrática del Congo se reportaron 4 mujeres embarazadas de 222 casos (1,8 % de los casos) (80). Según el esquema de gravedad de la OMS ya descrito anteriormente (17-19,39), eran

casos moderados, 1 grave y 1 leve. El promedio de edad era de 24 años y todas se encontraban en el primer trimestre (6-18 semanas). 1 tuvo a un bebé sano, 2 tuvieron abortos espontáneos en el primer trimestre y 1 tuvo muerte fetal

La muerte fetal reportada en esa serie de casos (80), es el primer informe de muerte fetal por VS en el que hay confirmación virológica de la enfermedad por PCR con evaluación histopatológica de los tejidos fetales y documentación de una carga viral alta. El mortinato macerado mostró de manera difusa lesiones cutáneas maculopapulares de la piel que afectan la cabeza, el tronco y extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies fetal hepatomegalia e *hydrops fetalis*. En la placenta se evidenció una alta carga viral con lesiones por la inflamación mediadas por citoquinas (23,80).

En base a la evidencia disponible (14,23, 26,75,80-82), se cree que el virus podría alcanzar la barrera materno-placentaria-fetal vía fusión viral con los trofoblastos, un proceso en que proteínas de la cápside viral se adhieren a los receptores blanco de la superficie celular, iniciando cambios conformacionales en la cápside viral, permitiendo internalización del ADN viral a través de la fusión con la membrana del sincitiotrofoblasto o vía transcitosis. El VVS internalizado entonces se replica y causaría efectos citopáticos o secundario a cambios locales inflamatorios y reacción inmune del huésped. Una vez penetrada la barrera placentaria, el VVS sería capaz de infectar múltiples células placentarias alcanzando el torrente sanguíneo fetal eventualmente. La hepatomegalia e *hydrops fetalis* observados en casos de transmisión vertical por el VVS reflejarían la extensión del daño placentario y la hipoxia resultante. Se desconoce si la infección viral materna por VVS (particularmente en el tercer trimestre) y la activación inmune materna durante el embarazo, como se ha visto con el VIH y el SARS-CoV-2, pudieran afectar el neurodesarrollo infantil de fetos expuestos al VVS *in utero*.

a) Inmunización y Embarazo

Los CDC recomiendan que las madres lactantes no reciban la vacuna contra la

viruela (54-56,65-75), de uso principalmente militar o personal gubernamental de riesgo laboral de potencial exposición bioterrorista (Acam2000[®], Jynneos[®]), incluso si se están extrayendo la leche y alimentando a su bebé con biberón, mientras que en Europa se comercializa Imvanex[®] (13). Si una mujer recibió la vacuna contra la viruela, durante el embarazo o la lactancia, debe evitar la lactancia durante al menos 3 a 4 semanas hasta que la costra de vacunación se haya separado del sitio de vacunación.

El riesgo general asociado con la vacunación materna contra la viruela parece bajo. No se ha identificado ninguna asociación entre la vacunación contra la viruela y el aborto espontáneo, el parto prematuro o la muerte fetal. La vacunación en el primer trimestre se ha asociado con un pequeño aumento de defectos congénitos, pero el tamaño del efecto fue pequeño y se basó en datos limitados. La vaccinia fetal parece ser una consecuencia rara de la vacunación materna contra la viruela, pero se asocia con una alta tasa de pérdida fetal (70,71).

La vacunación contra la viruela durante el embarazo, se aconseja a las mujeres que estuvieron expuestas, a que reciban la vacuna contra la viruela independientemente de su estado de embarazo, dado el riesgo potencialmente mortal asociado con la infección de la VS (75).

Los CDC recomiendan la vacuna modificada de la cepa Ankara del virus vaccinia no replicante: Jynneos[®] (Imvanex[®] en Europa e Imvamune[®] en Canadá) a las embarazadas expuestas al VVS (≈85 % de eficacia contra la VS) (38). La vacunación con Acam2000[®], solo está indicada en mujeres embarazadas si hay sospecha de ataque de bioterrorismo. De lo contrario está contraindicada por ser una vacuna de virus vivo. La OMS recomienda en las gestantes, en caso de no disponer de vacunas no replicantes, el uso de vacunas mínimamente replicantes, como LC16m8 (18).

Las vacunas de tercera generación, vacunas de virus no replicante, no tendrían base teórica para la preocupación sobre su uso en el embarazo. En el caso de Imvanex[®] (13), una vacuna indicada para la prevención de la viruela y la VS, los datos en estudios en humanos administrado a gestantes, resultaron insuficiente para informar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo. Estudios

en animales no revelaron evidencia de daño al feto. No hay estudios en mujeres lactantes, para evaluar los efectos en el lactante o en la producción/excreción de leche. Aunque no está contraindicada, deberíamos evitarla en casos de pacientes no expuestas o sin riesgo ocupacional (TS, militares o personal gubernamental), excepto en el tercer trimestre.

Se ha propuesto un tratamiento profiláctico con inmunoglobulina vaccinia (VIG) para los embarazos expuestos a la vacuna contra la viruela para prevenir la vaccinia fetal (83). VIG es un cóctel de anticuerpos purificados de la sangre de individuos inmunizados contra la vacuna de viruela, categoría C durante el embarazo según la FDA. La VIG también puede ser necesaria como profilaxis en pacientes para los que está contraindicada la vacuna contra la viruela previa a la exposición (dermatitis atópica), aunque actualmente no está autorizada en estos casos (84). Demostrada la inocuidad de las inmunoglobulinas en las embarazadas, en Estados Unidos se recomendó su uso para la prevención de la VS (44,45). Se recomienda el monitoreo fetal por cardiotocografía (dependiendo de la edad gestacional) durante su administración con monitoreo de la frecuencia cardíaca materna, presión arterial y temperatura previo y durante su infusión, dado el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo el choque anafiláctico) (14,23).

La dosis de VIG es de 6000 unidades/kg en infusión endovenosa con aumento progresivo: en pacientes ≥ 50 kg es de 0,5 mL/min de inicio, 1 mL/min a los 30 minutos, 1,5 mL/min a los 45 minutos y de 2 mL/min a los 60 minutos. En pacientes < 50 kg es de 0,01 mL/kg/min de inicio, 0,02 mL/kg/min a los 30 minutos, 0,03 mL/kg/min a los 45 minutos y de 0,04 mL/kg/min a los 60 minutos. Se debe tener precaución en pacientes con diabetes gestacional o diabetes mellitus preexistente, dado que la maltosa en la VIG puede interactuar con los sistemas de monitoreo de glucosa, resultando en falsas lecturas de hiperglicemia y administración inapropiada de insulina. La VIG se asocia con riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes no gestantes, por lo que es probablemente mayor en el embarazo, se recomienda no exceder dosis de 12 000 unidades/kg en gestantes, disminuir la velocidad de infusión y considerar el uso

concurrente de heparinas de bajo peso molecular, en pacientes con factores de riesgo adicionales de TEP (14,23).

b) Medidas generales en gestante hospitalizada

Evaluación dirigida a monitoreo de signos vitales y dolor, condición general, rash, presencia/ausencia de infección bacteriana secundaria, estado neurológico, respiración, perfusión, hidratación, estado nutricional, valoración obstétrica (incluyendo pruebas de bienestar fetal y características del cuello uterino), laboratorios (14,19).

Trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular con dosis ajustada por peso.

Líquidos endovenosos en caso de compromiso cutáneo extenso, inestabilidad hemodinámica o intolerancia a la vía oral. Profilaxis de úlceras por estrés. Laxantes en caso de proctitis.

Manejo y seguimiento de proctitis, lesiones cutáneas y lesiones oculares. Oxígeno suplementario o ventilación mecánica no invasiva en caso de ser necesario (14).

c) Tratamiento antiviral

Tecovirimat (capsulas 200 mg o endovenoso 200 mg/mL) actúa inhibiendo la actividad de la proteína envoltante de ortopoxvirus VP37 y la formación de la envoltura viral. Se administra vía oral o endovenosa (200 mg) y está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la viruela (56,57). No es embriotóxico ni teratógeno en estudios con animales (58). La prudencia nos dice que podríamos emplearla, en caso de gestante con VS grave y preferiblemente después del primer trimestre. La dosis es de 600 mg vía oral 2 veces al día por 14 días. No hay datos de su uso en el embarazo (14,19,23).

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT con el uso de tecovirimat, y la relación del intervalo QT prolongado con la aparición de *torsade de pointes*, se debe realizar un electrocardiograma previo al uso de tecovirimat en el embarazo, recordando que las mujeres tienen mayor riesgo debido a que el QT basal es más largo que en hombres (470 vs 450 ms). Los macrólidos (especialmente la eritromicina)

son una causa bien conocida de intervalo QT prolongado de origen medicamentoso. Se debe tener cuidado del riesgo de *torsade de pointes* en gestantes con ruptura prematura de membranas, recibiendo tecovirimat y eritromicina (14,19,23).

Brincidofovir (tabletas de 100 mg o suspensión de 10 mg/mL), es un inhibidor de la síntesis de ADN viral mediado por polimerasa. Según los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, puede causar embriotoxicidad, disminución de la supervivencia embrionaria y/o malformaciones estructurales. No hay datos, sobre los efectos del fármaco en el lactante o la producción de leche (49,50). Se puede considerar su uso en gestantes severamente enfermas o con alto riesgo de complicaciones. La dosis es de 200 mg vía oral una vez a la semana por dos dosis (días 1 y 8) (12). No se recomienda su uso durante el embarazo (14,19,23).

Cidofovir (viales de 75 mg/mL), inhibidor de la polimerasa del ADN viral (12), de categoría C en el embarazo y la lactancia por la FDA, porque se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos en estudios con animales, incluidos pequeños para la edad gestacional, anomalías esqueléticas y de tejidos blandos (50). Se ha utilizado en pacientes con citomegalovirus y coinfección por VIH. Se puede considerar su uso en gestantes gravemente enfermas o con alto riesgo de complicaciones. La dosis es 5 mg/kg endovenoso una vez a la semana, de 2 a 4 semanas. Se debe administrar con probenecid oral: 2 g 3 horas previo a cada dosis de cidofovir, y 1 g, a las 2 y 8 horas, posterior a la infusión endovenosa. Se debe administrar 1 L de solución fisiológica al 0,9 %, 1 hora previo a la infusión endovenosa de cidofovir. Está contraindicada en insuficiencia renal, uso de nefrotóxicos, proteinuria > 100 mg (14,19,23).

d) Atención obstétrica de la embarazada (Paciente sospechosa o probable)

Es muy importante aplicar las herramientas clásicas de detección en triaje: **Identificar – Aislar – Informar**. Debe ocurrir una información oportuna entre el personal de salud del triaje y hospitalización con el de sala de partos ante la llegada, ingreso y hospitalización de una paciente sospechosa o confirmada de VS. Este preámbulo es necesario dado los escasos

reportes de esta enfermedad en embarazadas y la complejidad del manejo, muy especialmente el cuidado que debemos tener con el contagio del paciente intrahospitalario y del personal de salud (14,15,23,26).

Existen varias situaciones en la que una gestante sospechosa/confirmada de VS puede ameritar ingreso hospitalario y posterior resolución obstétrica (14,15,23,26):

1. Paciente que consulta por causa obstétrica.
2. Paciente que consulta por síntomas sugestivos de VS sin confirmar (caso sospechoso o probable).
3. Paciente que consulta por síntomas sugestivos de VS y pruebas positivas (caso confirmado).
4. Paciente que consulta para parto o cesárea electivos, por un aborto.

Desde el punto de vista clínico las embarazadas al igual que la población en general pueden presentarse en cuatro (4) distintos niveles: casos leves, moderados, graves o críticos según el criterio de la OMS (19). Toda paciente asintomática o no, pudiera ser manejada a través de telemedicina con toma de muestras confirmatorias en el hogar (23,26).

Durante el primer trimestre, con el riesgo aumentado de aborto espontáneo en gestantes con VS, se deben vigilar además de los signos y síntomas de alarma en VS, dolor pélvico, sangrado genital o vómitos persistentes, además de la viabilidad del embarazo en la ecografía obstétrica, transvaginal preferiblemente (14,15,23,26).

Durante el segundo trimestre, el riesgo de aborto pasa a ser de parto pretérmino, por lo que se recomienda cervicometría de tamizaje entre las semanas 20 a 24 en las gestantes con VS. La sensibilidad de la PCR específica para VVS en líquido amniótico es desconocida, por analogía con otros virus ADN, es probable que sea detectable a partir de la semana 18. En la ecografía obstétrica, además de la evaluación de ecoanatomía fetal, peso fetal estimado y volumen de líquido amniótico, se recomienda énfasis en describir la presencia o ausencia de signos de infección perinatal. La evaluación de patrones de crecimiento y *doppler* con perfil hemodinámico materno fetal posterior a la resolución de VS, de

acuerdo con la gravedad de la enfermedad, son parte de las medidas requeridas (14,15,23,26).

En el tercer trimestre, además del riesgo de parto pretérmino se debe considerar la asfixia perinatal/muerte fetal anteparto en las gestantes con VS. Se recomienda evaluación semanal realizando perfil biofísico fetal y perfil hemodinámico materno fetal en la ecografía obstétrica, además de vigilancia de peso fetal estimado y volumen de líquido amniótico (14,15,23,26). Posterior a la semana 37, en presencia de bienestar fetal conservado sin criterios ecográficos de alteración función placentaria, la pauta es diferir la interrupción del embarazo hasta la resolución de la VS. La infección por VVS o su sospecha en una embarazada clínicamente estable no es una indicación para finalizar la gestación, esta se realizará por indicaciones obstétricas o si existe deterioro materno y/o estado fetal no asegurable (14,15,23,26).

Durante la hospitalización y su eventual atención obstétrica la paciente permanecerá con mascarilla, cubrimiento de las lesiones y el equipo de salud con el equipo de protección personal (EPP) mientras dure el riesgo de infección. Debe tenerse en cuenta las semanas de embarazo y los potenciales riesgos para el feto: por debajo de las 28 semanas de embarazo se comprobará la viabilidad fetal y se seguirá el mismo procedimiento que para los demás pacientes; o por encima de las 28 semanas se comprobará el bienestar fetal y la paciente permanecerá en observación hasta el resultado de las pruebas diagnósticas (14,15,23,26,75).

Los procedimientos obstétricos serán los habituales y debe estar al tanto de las condiciones de la paciente y de la conducta a seguir un equipo multidisciplinario conformado por el obstetra, especialista en medicina materno fetal, anestesiólogo, intensivista, infectólogo, oftalmólogo, psiquiatra y neonatólogo (23).

La vía de resolución y la indicación de interrupción de la gestación será establecida según factores obstétricos (14). Se ha planteado recomendar la cesárea, incluso si las lesiones genitales no pueden ser identificadas, debido al riesgo de gravedad de una posible infección en un neonato, esto debe ser concertado entre la paciente y todo el equipo tratante (23,26). Sin

embargo, en presencia de hisopados vaginales y anales negativos para VVS, es razonable recomendar el parto vaginal (23,26). No existe una indicación obstétrica formal de cesárea por caso confirmado, sospechoso, probable o posible de VS (14,15).

El parto vaginal o la cesárea se realizarán en un quirófano destinado y acondicionado para pacientes con enfermedades infectocontagiosas. En caso de lesiones activas en región dorsal está contraindicada la anestesia neuroaxial (23,26), y las consideraciones por anestesiología de ameritar intubación en presencia de lesiones orofaríngeas (23,26). En caso de cesárea, el uso de iodopovidona es teóricamente más seguro que la clorhexidina, debido al mayor riesgo de anafilaxia en pacientes con lesiones mucocutáneas y uso de clorhexidina, pese a su mayor efectividad en disminuir la ocurrencia de infecciones del sitio quirúrgico. Se recomienda la profilaxis de endometritis e infecciones del sitio quirúrgico con antibióticos de amplio espectro, como la combinación de cefazolina y azitromicina, así como evitar el uso de campos quirúrgicos con adhesivos en presencia de lesiones cutáneas abdominales extensas (23).

Durante la atención del parto, restringir el uso de oxitócicos u otras medidas de intervención (episiotomía, fórceps, ventosa obstétrica) a sus indicaciones precisas (14,23,26). Realizar clampaje tardío del cordón umbilical (de 1 a 3 minutos) está recomendado (14,15,23,26). Realizar estudio histológico placentario con consentimiento materno, así como PCR de líquido amniótico sangre de cordón, placenta, vaginal y rectal (23).

En cuanto al recién nacido y la lactancia, dado el riesgo de la VS neonatal, los hijos de madres con lesiones activas no deben cumplir con el contacto piel a piel y la lactancia temprana. La mejor forma de disminuir el riesgo de transmisión es el aislamiento inmediato de la madre, ofreciendo consejería al respecto para consentimiento materno (14,15,23,26,80-82). En caso de decisión materna de permanecer con el recién nacido, y con ausencia de lesiones en complejo aréola-pepón, las precauciones incluyen evitar contacto piel a piel, uso de ropa materna que cubra la piel desde el cuello hasta los pies, uso de guantes y mascarilla, medidas que deben mantenerse

hasta fase de resolución de lesiones cutáneas, la evaluación por psiquiatría es requerida en todo

caso de VS en el embarazo (14). Considerar el uso de VIG en el neonato (23).

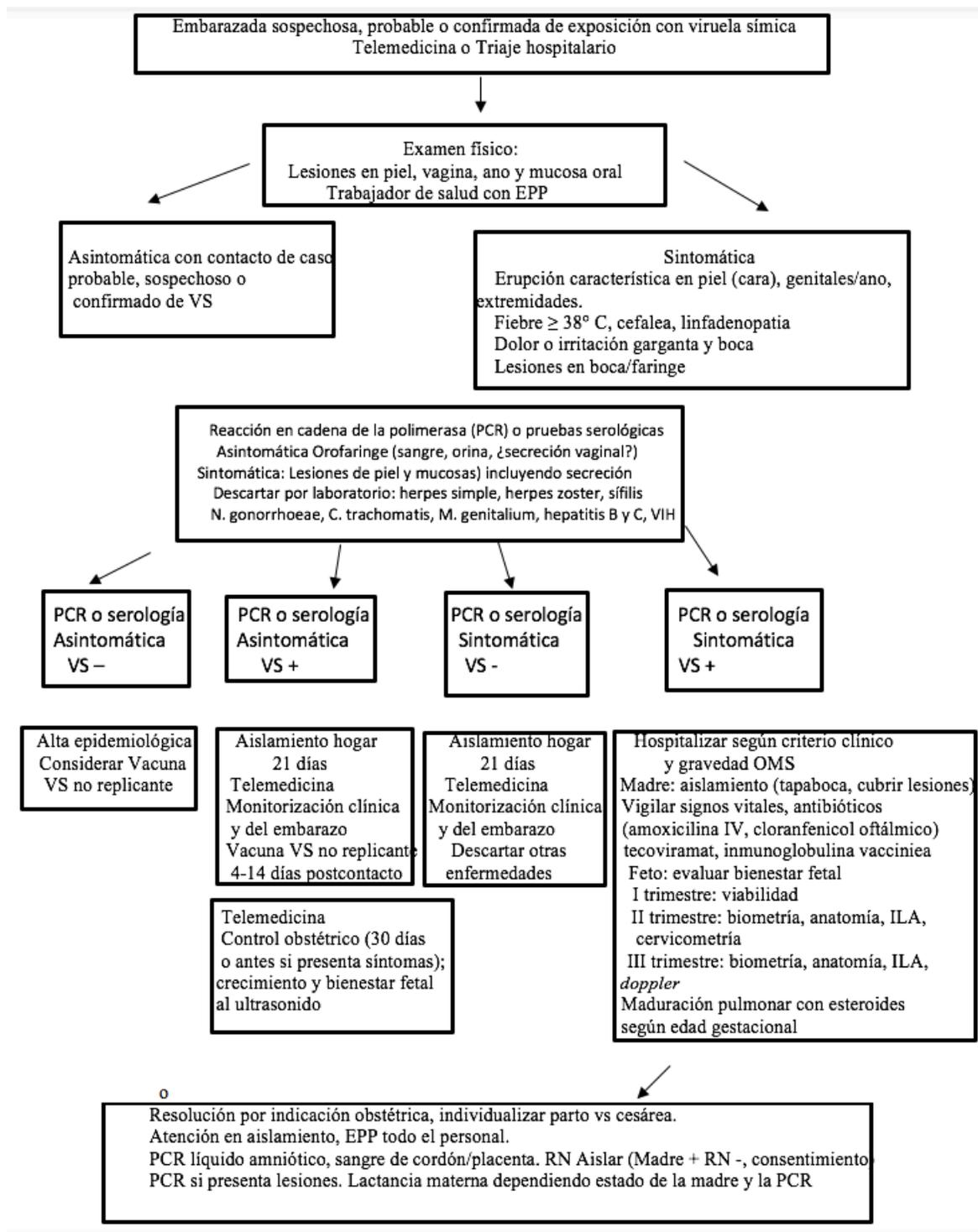


Figura 3. Guía de manejo de la embarazada con viruela símica. Modificado de Dashraath y col. (26).

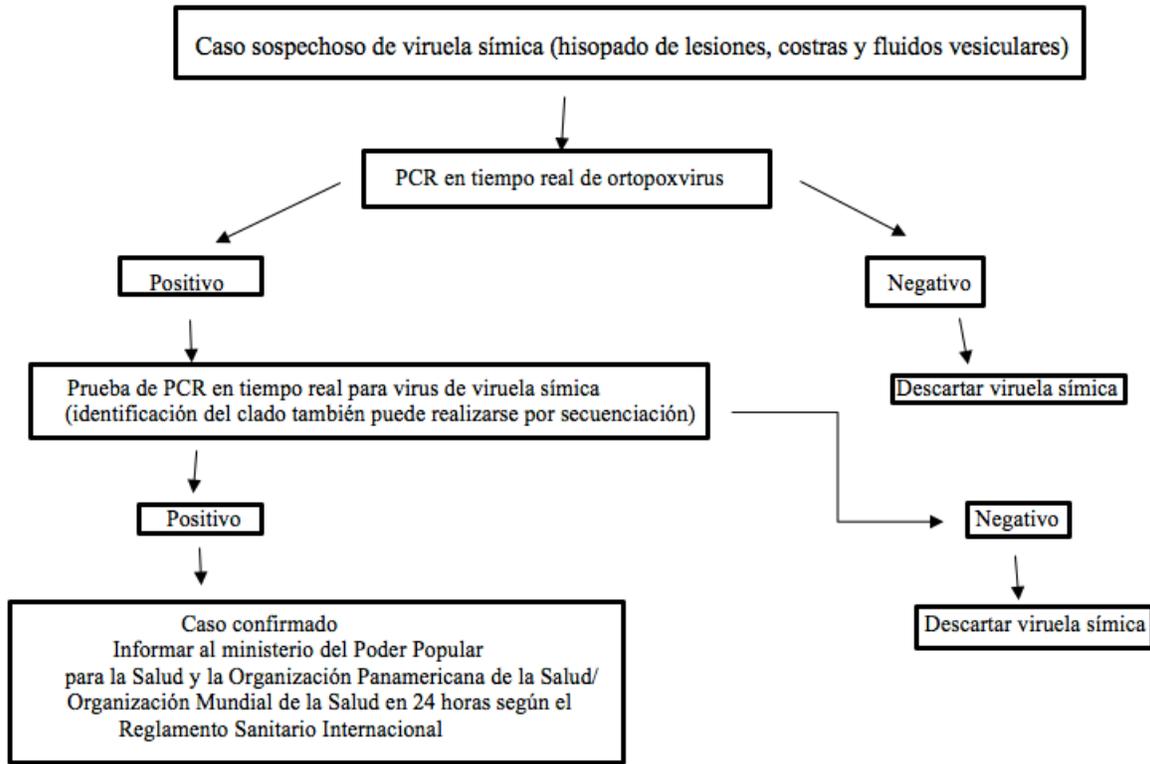


Figura 4. Algoritmo de detección molecular de la OPS de infección por el virus de viruela símica (12).

CONCLUSIÓN

La VS durante el embarazo, pese a los reportes limitados en la literatura, está relacionada con resultados perinatales adversos tanto para la madre como para el feto. En caso de sospecha clínica y/o epidemiológica, las medidas de aislamiento domiciliario, incluyendo el uso de tapabocas y cubrir lesiones, la realización de PCR confirmatoria, la monitorización clínica y del embarazo que incluya la evaluación del bienestar fetal, el uso de tratamientos antivirales específicos y la vacunación con las debidas indicaciones, amén de una resolución obstétrica y vigilancia puerperal con el uso adecuado de los EPP, permite integrar el manejo de casos en los cuatro escenarios contemplados clínicamente, en función de la ausencia/presencia de síntomas y la positividad/negatividad de la PCR. El seguir guías clínicas durante la gestación constituye

la herramienta operativa que permite no sólo mantener un estándar adecuado de atención, sino producir un impacto positivo basado en un uso adecuado de la evidencia disponible.

REFERENCIAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Monkeypox outbreak. Estocolmo, Suecia: ECDC [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-monkeypox-outbreak>
2. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert Monkeypox in non-endemic countries. Washington (DC): PAHO [Internet]; 2022 [actualizado 20 de mayo de 2022; consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-monkeypox-non-endemic-countries-20-may-2022>.

3. Rasmussen S, Hayes E, Jamieson D, O'Leary D. Emerging infections and pregnancy: assessing the impact on the embryo or fetus. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2896-2903.
4. Cono J, Cragan JD, Jamieson DJ, Rasmussen SA. Prophylaxis and treatment of pregnant women for emerging infections and bioterrorism emergencies. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1631-1637.
5. Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol*. 1988;17(3):643-650.
6. World Health Organization. WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 23 de julio de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/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>
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [actualizado 04 de septiembre de 2022; consultado 04 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
8. Reuters Graphics. Monkeypox tracker and map. London, United Kingdom: Reuters [Internet]; 2022 [actualizado 04 de septiembre de 2022; consultado 04 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://graphics.reuters.com/HEALTH-MONKEYPOX/xmpjmlqqvr/>
9. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Primer caso sospechoso de viruela símica. Comunicado del MPPS. Caracas: MPPS [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio 2022]; Disponible en: <https://twitter.com/MinSaludVE/status/1536100350960320512>
10. La Nueva Televisión del Sur C.A. Venezuela confirma dos nuevos casos de viruela del mono. Caracas: Telesur [Internet]; 2022 [actualizado 24 de agosto de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.telesurtv.net/news/venezuela-confirma-nuevos-casos-viruela-mono-20220824-0024.html#:~:text=De%20acuerdo%20a%20la%20ministra,mono%20en%20el%20pa%C3%ADs%20suramericano>
11. Dirección de Vigilancia Epidemiológica, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Protocolo de vigilancia epidemiológica para viruela símica. Caracas: MPPS [Internet]; 2022 [consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/div/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-para-viruela-simica/>
12. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus de la viruela del mono. Washington (DC): OPS [Internet]; 2022 [actualizado 23 de mayo de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-por-virus-viruela-mono>
13. Comisión de Salud Pública, Consejo Interterritorial, Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono. Madrid, España: CISNS [Internet]; 2022 [actualizado 22 de agosto de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/18iGxeXNR_KI357EqV_KeCFG3G-Lc9tmq/view
14. Herrera M, Rebolledo M, Torres N, Castaño Y, Yomayusa N, Álvarez C, et al. Embarazo e infección por Monkeypox-Viruela Símica. Bogotá, Colombia: FIMMF [Internet]; 2022 [actualizado 10 de agosto de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. p. 1-25. Disponible en: <https://mmfetal.com/wp-content/uploads/2022/08/Guia-FIMMF-Monkeypox-Version-Final-Espanol-Publicacion-final.pdf>
15. Khalil A, Samara A, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Lees C, et al. Monkeypox and pregnancy: What do obstetricians need to know? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(1):22-27.
16. European Medicines Agency. Imvanex. Amsterdam, Netherlands: EMA [Internet]; 2022 [actualizado 09 de agosto de 2022; consultado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>
17. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, Organización Panamericana de la Salud. Informe técnico sobre el brote de viruela símica en varios países. Washington (DC): OPS; 2022 [Internet]; 2022 [actualizado 31 de mayo de 2022; consultado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56116/OPSFPLIM220018_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. World Health Organization. Vaccines and immunization for monkeypox. Interim guidance. Geneva, Switzerland Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 24 de agosto de 2022; consultado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Immunization-2022.2-eng#:~:text=Key%20points%20follow,to%20prevent%20onset%20of%20disease>
19. World Health Organization. Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 24 de agosto de 2022; consultado 24 de agosto de 2022].

- Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>
20. Thornhill J, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison L, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *N Engl J Med.* 2022;387(8):679-691.
 21. Merchlinsky M, Albright A, Olson V, Schiltz H, Merkeley T, Hughes C. The development and approval of tecoviromat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antiviral Res.* 2019;168(1):168-174.
 22. Townsend M, MacNeil A, Reynolds M, Hughes C, Olson V, Damon I. Evaluation of the Tetracore Orthopox BioThreat® antigen detection assay using laboratory grown orthopoxviruses and rash illness clinical specimens. *J Virol Methods.* 2013;187(1):37-42.
 23. Dashraath P, Nielsen-Saines K, Rimoin A, Mattar C, Panchaud A, Baud D. Monkeypox and pregnancy: Forecasting the risks. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; S0002-9378(22)00651-2.
 24. World Health Organization. Monkeypox. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
 25. Organización Mundial de la Salud. Viruela símica - Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [actualizado 16 de mayo de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/disease-outbreak-news/item/2022-DON381>
 26. Dashraath P, Nielsen-Saines K, Mattar C, Musso D, Tambyah P, Baud D. Guidelines for pregnant individuals with monkeypox virus exposure. *Lancet.* 2022;400(10345):21-22.
 27. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Viruela del mono en humanos: incremento de casos y limitadas opciones de prevención con vacunas. Madrid, España: AEP [Internet]; 2022 [actualizado 19 de mayo de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/viruela-del-mono-incremento-de-casos>
 28. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Dourado J, Nunes A. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med.* 2022;28(8):1569-1572.
 29. Shchelkunov S, Totmenin A, Babkin I, Safronov P, Ryazankina O, Petrov N, et al. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic 512 comparison. *FEBS Lett.* 2001;509(1):66-70.
 30. De Baetselier I, Van Dijck C, Kenyon C, Coppens J, Michiels J, de Block T, et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. *Nat Med.* 2022.
 31. Abbasi J. Reports of asymptomatic monkeypox suggest that, at the very least, some infections go unnoticed. *JAMA.* 2022. doi: 10.1001/jama.2022.15426. Epub 2022 Aug 31.
 32. Rao AK, Schulte J, Chen TH, Hughes C, Davidson W, Neff J, et al. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria - Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(14):509-516.
 33. Titanji B, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni P. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac310.
 34. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2021 Release. Paris, France: ICTV [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>
 35. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses.* 2020;12(11):1257.
 36. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of monkeypox— Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(23):537-540.
 37. Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol Rev.* 2008;225(1):96-113.
 38. Von Magnus P, Andersen E, Petersen K, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Path Microbiol Scand.* 1959;46(2):156-176.
 39. Bunge E, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010141.
 40. Petersen B, Kabamba J, McCollum A, Lushima R, Wemakoy E, Muyembe JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res.* 2019;162(1):171-177.
 41. Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, Janssens C, Zuniga I, Van Herp M, et al. A nosocomial outbreak of human monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx168.
 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):872-879.
 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):782-785.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022

- [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>
45. World Health Organization. Monkeypox: Experts give virus variants new names. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 12 de agosto de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names>
 46. Hutin Y, Williams R, Malfait P, Pebody R, Loparev V, Ropp S, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):434-438.
 47. Adler H, Gould S, Hine P, Snell L, Wong W, Houlihan C, et al. Clinical features and management of human monkeypox: A retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022;24(1):S1473-3099(22)00228-6.
 48. Hutson CL, Gallardo-Romero N, Carroll D, Clemmons C, Salzer J, Nagy T, et al. Transmissibility of the monkeypox virus clades via respiratory transmission: Investigation using the prairie dog- monkeypox virus challenge system. *PLoS One*. 2013;8(2):e55488.
 49. McCollum A, Damon I. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):260-267.
 50. Huhn G, Bauer A, Yorita K, Graham M, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1742-1751.
 51. Hofer U. Case series of monkeypox infections. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(8):445.
 52. Grosenbach D, Honeychurch K, Rose E, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*. 2018;379(1):44-53.
 53. Lindholm D, Fisher R, Montgomery J, Davidson W, Yu P, Yu Y, et al. Preemptive tecovirimat use in an active-duty service member who presented with acute myeloid leukemia after smallpox vaccination. *Clin Infect Dis*. 2019;27(69):2205-2207.
 54. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2003 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/118351>
 55. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for use of smallpox vaccine, cidofovir, and vaccinia immune globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of outbreak of monkeypox infections. Atlanta, 2003. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. [consultado Junio 2022]; Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/25058>
 56. Food and Drug Administration. Smallpox Preparedness and Response Updates from FDA. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/smallpox-preparedness-and-response-updates-fda#therapeutics>
 57. European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA. Amsterdam, Netherlands: EMA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
 58. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment Information for Healthcare Professionals. Interim Clinical Guidance for the Treatment of Monkeypox. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html#Tecovirimat>
 59. Chimerix. TEMBEXA®(brincidofovir). Product information. Durham (NC): Chimerix [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.chimerix.com/products/tembexa/>
 60. Food and Drug Administration. FDA approves drug to treat smallpox. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-smallpox>
 61. Mazurkov OY, Kabanov AS, Shishkina LN, Sergeev AA, Skarnovich MO, Bormotov NI, et al. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol*. 2016;97(5):1229-1239.
 62. Mazurkov OY, Shishkina LN, Bormotov NI, Skarnovich MO, Serova OA, Mazurkova NA, et al. Estimation of absolute bioavailability of the chemical substance of the anti-smallpox preparation NIOCH-14 in Mice. *Bull Exp Biol Med*. 2020;170(2):207-210.
 63. Jacobs B, Langland J, Kibler K, Denzler K, White S, Holechek S, et al. Vaccinia virus vaccines: past, present and future. *Antiviral Res*. 2009;84(1):1-13.
 64. Kenner J, Cameron F, Empig C, Jobes D, Gurwith M. LC16m8: An attenuated smallpox vaccine. *Vaccine*. 2006;24(47-48):7009-7022.
 65. Food and Drug Administration. JYNNEOS. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>
 66. Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action Template. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/131802/download>
 67. Grupo de trabajo Patología Importada/Infecciones Tropicales, Sociedad Española Infectología Pediátrica. Viruela del mono (Monkeypox). Madrid, España: SEIP [Internet]; 2022 [actualizado 02 de junio de 2022];

- consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2022/06/Documento-SEIP-Viruela-mono-v.1.0.-docx.pdf>.
68. Immunization Healthcare Division. Smallpox Vaccination Program (SVP) Questions and Answers. Falls Church (VA): IHD [Internet]; 2019 [actualizado 11 de julio de 2019; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.health.mil/Reference-Center/Publications/2018/04/05/Smallpox-Vaccination-Program-Questions-and-Answers&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=ve>
 69. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers about smallpox vaccination while pregnant or breastfeeding. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2009 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/faq/pregnancy.asp#downloadpage>
 70. Ryan M, Seward J. Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry Team. Pregnancy, birth, and infant health outcomes from the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry, 2003-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl 3):S221-S226.
 71. Badell M, Meaney-Delman D, Tuuli M, Rasmussen S, Petersen B, Sheffield J, et al. Risks Associated with Smallpox Vaccination in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1439-1451.
 72. Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim CDC guidance for use of smallpox vaccine, cidofovir, and vaccinia immune globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of an outbreak of monkeypox infections. June 25, 2003. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2003 [consultado 30 de junio de 2022]; Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.html>
 73. Cono J, Casey C, Bell D. Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-28.
 74. Wharton M, Strikas R, Harpaz R, Rotz L, Schwartz B, Casey C, et al. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-7):1-16.
 75. Jamieson D, Cono J, Richards C, Treadwell T. The role of the obstetrician-gynecologist in emerging infectious diseases: Monkeypox and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):754-756.
 76. Moss B. Poxvirus cell entry: How many proteins does it take? *Viruses*. 2012;4(5):688-707.
 77. Delorme-Axford E, Donker R, Mouillet JF, Chu T, Bayer A, Ouyang Y, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(29):12048-12053.
 78. Nørskov-Lauritsen N, Zachar V, Petersen P, Hager H, Aboagye-Mathiesen G, Ebbesen P. *In vitro* infection of human placental trophoblast by wild-type vaccinia virus and recombinant virus expressing HIV envelope glycoprotein. *Res Virol*. 1992;143(5):321-328.
 79. Jezek Z, Fenner F. Human monkeypox. *Monogr Virol*. Volume 17. Basel, Switzerland: Karger Publishers; 1988.p.1-140.
 80. Mbala P, Huggins J, Riu-Rovira T, Ahuka S, Mulembakani P, Rimoin A, et al. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women with Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 2017;216(7):824-828.
 81. Kisalu N, Mokili J. Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. *J Infect Dis*. 2017;216(7):795-797.
 82. Vouga M, Nielsen-Saines K, Dashraath P, Bauda D. The monkeypox outbreak: Risks to children and pregnant women. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022. Published online August 1, 2022 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00223-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00223-1)
 83. Napolitano P, Ryan MA, Grabenstein J. Pregnancy discovered after smallpox vaccination: Is vaccinia immune globulin appropriate? *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):1863-1867.
 84. Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis*. 2006;10(3):193-201.