

Vaccinia zoonótica en Colombia: evidencia acumulativa de la emergencia de los *poxvirus* en el mundo

Zoonotic *vaccinia* in Colombia: Cumulative evidence of the emergence of *poxviruses* in the world

Andrés Páez-Martínez, Katherine Laiton-Donato y José A. Usme-Ciro

Recibido 26 septiembre 2017 / Enviado para modificación 10 mayo 2018 / Aceptado 16 septiembre 2018

RESUMEN

La reciente ocurrencia de infecciones por el virus *vaccinia* en animales y humanos en distintos lugares de la geografía colombiana, sumadas a otras por éste y por otros virus pertenecientes al género *Orthopoxvirus* (familia *Poxviridae*), ocurridas en algunos países de Suramérica, África, Asia y Europa se convierten en evidencia de la inminente emergencia y re-emergencia de este género, con características biológicas y epidemiológicas que le confieren gran interés para la salud pública del mundo, como lo fue en el pasado una de sus especies representativas: el virus de la viruela. Esta emergencia y re-emergencia parecen estar relacionadas con la suspensión en las décadas de los 70s y 80s de las campañas de vacunación contra la viruela, las cuales; insospechadamente estuvieron protegiendo a la población, no únicamente contra este virus, sino contra otros del mismo género. En el presente artículo se hace una revisión de la biología y epidemiología de los principales miembros del género *Orthopoxvirus*, su presentación clínica, antecedentes históricos, contexto social, e impacto en la salud pública mundial en el pasado, presente y a futuro.

Palabras Clave: *Poxviridae*; virus *vaccinia*; virus de la viruela; Colombia; salud pública; epidemiología; enfermedades transmisibles emergentes (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

The recent occurrence of *vaccinia virus* infections in humans and animals in Colombia, together with that reported for this and other species of the genus *Orthopoxvirus* in some South American, African, Asian and European countries, is supporting evidence of the emergence and re-emergence of the genus. This fact has become of great interest for public health around the world due to its biological and an epidemiological features, as was in the past the *variola virus*, one of its representatives. The emergence and re-emergence of the genus *Orthopoxvirus* may be a consequence of stopping vaccination against the *variola virus* in the 1970s and 1980s. This vaccination unsuspectedly induced cross-protective immunity to other species of that genus. This is a review of the history, biology and epidemiology of the main species of the genus *Orthopoxvirus*, together with its clinical presentation, social context and public health impact in the past, present and future.

Key Words: *Poxviridae*; *vaccinia virus*; *variola virus*; Colombia; public health; epidemiology; emerging communicable diseases (*source: MeSH, NML*).

La familia *Poxviridae* está formada por lo menos de 14 géneros cuyo genoma está conformado por ADN bicatenario y de longitud oscilante entre 140 y 380 kilopares de bases. Cuatro de los géneros (*Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Yatapoxvirus* y

AP: Biólogo. Ph. D. Ciencias Biomédicas. Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle. Bogotá, Colombia.
apaez@unisalle.edu.co

KL: Bacterióloga. M. Sc. Ciencias Microbiología. Grupo de Virología, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia. klaiton@ins.gov.co

JU: Biólogo. M. Sc. Ph.D. Biología. C1ST - Centro de Investigación en Salud para el Trópico. Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Troncal del Caribe Sector Mamato, Santa Marta, Colombia.
jose.usmec@campusucc.edu.co

Molluscipoxvirus) incluyen especies que infectan humanos, de forma zoonótica o por transmisión exclusiva como es el caso de la viruela (VARV) y *Molluscum contagiosum* (MOCV) (1). Los *poxvirus* zoonóticos, por su gran diversidad, han encontrado en los vertebrados una amplia gama de transmisores, reservorios y hospederos naturales, entre estos, roedores (ratones, ratas, ardillas, chigüiros), marsupiales (zarigüeyas) carnívoros terrestres (felinos y caninos) y marinos (focas), ungulados (vacas, cabras, búfalos, caballos, venados) y primates no humanos (1). Dichos reservorios mantienen ciclos enzoóticos de circulación activa de estos virus en la naturaleza por vías de transmisión tales como el contacto directo, la depredación, el contacto con excrementos y secreciones corporales y la transmisión intrauterina (2,4). Adicionalmente, existe contagio entre animales por aerosoles y por artrópodos hematófagos (5). La transmisibilidad de los *poxvirus* es alta por su estabilidad ante condiciones medioambientales, y su potencial infectivo por largo tiempo fuera del hospedero. Las infecciones por *poxvirus* más frecuentes en humanos son causadas por Viruela (VARV), *Vaccinia* (VACV), Monkeypox (MPXV) y Bufalopox (BPXV) del género *Orthopoxvirus*, y de la Pseudovirela bovina (PCPV) y Orf (ORFV) del género *Parapoxvirus*. Para VACV, BPXV, PCPV y Orf, los roedores son reservorios y transmisores; animales de cría como vacas, cabras, ovejas y cerdos son hospederos accidentales con la consecuente disminución en productividad; también animales domésticos como gatos, perros y hamsters pueden adquirir la infección e incluso cursarla de forma asintomática. Todos en conjunto se convierten en factores de riesgo para la transmisión zoonótica, principalmente durante actividades relacionadas con la zootecnia y el ordeño (5,6). A su vez los humanos infectados son transmisores a los animales durante las mencionadas actividades, siendo un factor de diseminación geográfica de los *poxvirus* y de riesgo de infección para otras personas. MOCV y VARV se transmiten en ambientes urbanos de humano a humano, lo cual favorece su diseminación. Las infecciones por MOCV, de ocurrencia mundial, son autolimitadas en personas inmunocompetentes y producen sintomatología benigna y con baja letalidad; sin embargo, VARV, para el cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró su erradicación del planeta en 1980, fue un virus pandémico con letalidad estimada de 30%. Finalmente, MPXV con letalidad estimada de 10%, se mantiene y transmite desde roedores a primates y carnívoros, de estos a humanos, y entre humanos en África occidental (7).

Sintomatología de la infección por *poxvirus*

La infección por *poxvirus* produce enfermedad autolimitada en hospederos inmunocompetentes, caracterizada por

lesiones exantemáticas dolorosas y de rápida resolución. La enfermedad inicialmente es caracterizada por lesiones nodulares en el lugar de inoculación, usualmente manos, brazos o cara en humanos, y ubres y boca en animales de zootecnia. En estos días se produce eritema doloroso, fiebre y linfadenopatía. Durante la segunda y tercera semanas las lesiones aumentan de tamaño hasta los 2 a 3 cm de diámetro y se convierten en pápulas y vesículas incapacitantes en la mayoría de los casos y que pueden sobreinfectarse con bacterias. Hacia la cuarta semana las lesiones evolucionan en pústulas y en costras que cicatrizan (1). Pese al buen pronóstico en la mayoría de los casos (a excepción de las infecciones por VARV), las infecciones por *poxvirus* en humanos pueden tener complicaciones clínicas, que han sido mejor estudiadas para VACV, tales como *vaccinia* fetal, eczema *vaccinatum*, *vaccinia* generalizada, *vaccinia* progresiva y enfermedad del sistema nervioso central post-vacunal, (8). En pacientes inmunocomprometidos las infecciones por *poxvirus* generalmente se extienden en el tiempo y en la anatomía generando complicaciones potencialmente fatales (6,9,10).

Importancia de los *poxvirus* en la salud pública mundial

Los *poxvirus*, y principalmente los *Orthopoxvirus* representados por VARV tuvieron por siglos una inmensa importancia en la salud pública mundial, al ser este virus el patógeno causante de la viruela, enfermedad que alcanzó niveles pandémicos y que produjo millones de muertes, sólo en el siglo XX las muertes estuvieron entre 300 y 500 millones (11). Tanto fue su impacto para la humanidad, que su control y erradicación fueron uno de los principales desafíos para las autoridades mundiales de la salud, y fue así como desde 1980 VARV pasó a ser el primero y único patógeno infeccioso humano erradicado del planeta (12), lo anterior como fruto de los inmensos esfuerzos coordinados por la OMS para alcanzar niveles de vacunación efectiva en todos los países. Fueron tan extensas las epidemias, que a esta enfermedad se deben, en su época, significativas implicaciones sociales y demográficas, pero también las primeras acciones preventivas en salud pública, como la cuarentena, que en aquellas épocas consistió en métodos empíricos de aislamiento completo de ciudades mediante murallas y puertas custodiadas militarmente (13). También a la viruela se le atribuyen los primeros descubrimientos en inmunología (11), tales como la “variolización” que daría lugar a la primera vacuna, y posteriormente a programas de vacunación (14), que actualmente son la principal estrategia contra muchas enfermedades infecciosas. La variolización nace en la antigua China hacia el año 1000 D.C. como una metodología empírica y con riesgo, que consistía en inhalación

de material pulverizado de costras tomadas de personas enfermas por infección con VARV (13). Dicha práctica aseguraba que en el futuro la persona no contraería la enfermedad. La variolización posteriormente progresa en cuanto a su metodología, transformándose en una inoculación en el brazo de infantes, con material originado en costras de enfermos (13). Finalmente, hacia el año 1796 el médico británico Edward Jenner observa que las personas que se contagian con el virus de la viruela de la vaca (posiblemente CPXV), que en su mayoría son personas dedicadas a la crianza, ordeño y manutención de bovinos, sufrían en mucho menor grado sintomatología similar al causado por la viruela humana, y posteriormente no eran contagiados por esta, ni siquiera durante grandes epidemias de la enfermedad (15). Este descubrimiento y la posterior tecnificación de la producción y preservación del inóculo, (aunque se desconoce el momento en el cual CPXV fue reemplazada por VACV) llevarían al desarrollo de la “vacunación”, un método que produciría resultados eficaces en la erradicación de la enfermedad a nivel mundial hacia el año de 1980 (16,17). La erradicación de la viruela a nivel mundial tuvo como aliada a la biología y epidemiología de VARV. El hecho de que VARV no es un patógeno zoonótico y que su transmisión ocurre exclusivamente entre humanos facilitó su control, al no existir otros reservorios naturales en los cuales el virus pudiera refugiarse. El posterior desmonte definitivo de la vacunación contra VARV trajo a mediano plazo consecuencias insospechadas. Solo ahora se sabe que la vacuna contra VARV protegía a la humanidad no solamente contra VARV, sino de forma cruzada contra otros *orthopoxvirus* con sintomatología similar, muchos de estos de carácter zoonótico, los cuales por sus características biológicas que les permiten sobrevivir en reservorios y hospederos animales, no han sido erradicados (18,19). La protección específica y cruzada conferida por vacunación contra VARV y mediada por anticuerpos y células T en algunos casos ha sido efectiva por largos periodos de tiempo, siendo hasta de 75 años post vacunación (20), mientras que en otros casos ha sido de corta duración (21). Se desconoce si factores raciales o posiblemente la cadena de frío en el almacenamiento de las vacunas puedan influenciar la duración de la inmunidad. Actualmente, la creciente población humana, nacida después de la suspensión de la vacunación contra VARV, y más aún, aquel grupo en continuo aumento de personas inmunosuprimidas por efecto del VIH y las leucemias, se encuentra indefenso ante la diseminación de los *orthopoxvirus* (18,19,22). Dichos virus con consecuencias clínicas a veces fatales en el humano, en animales domésticos y fauna silvestre tienen la capacidad de cruzar fronteras geográficas, sociales, culturales y

políticas, y de sufrir mutaciones o re-arreglos genómicos naturales o artificiales que incrementarían su expansión y diseminación global, su potencial de adaptación a una creciente variedad de hospederos en la naturaleza, su potencial de transmisión humano–humano, su virulencia, su letalidad y su potencial uso en bioterrorismo (23-25). Los casos de VACV ocurridos en humanos en Brasil y Colombia (22,26-28), y aquellos de VACV y BXPV en India (29-31), de MPXV en la República Democrática del Congo (18,24,32,33), de CMLV en la India y otros países del Medio Oriente, Asia y África (34) y de CPXV en Europa (35), podrían ser los primeros y los menos severos de una serie de brotes epidémicos y epizooticos en un futuro cercano, y prueban cuan vulnerable están los humanos a la emergencia y re-emergencia de estos patógenos. Permanece indeterminado el impacto en humanos que pueda causar la propagación de estos patógenos en el futuro (25). Es tanto el temor mundial, que se piensan estrategias para implementar nuevamente vacunas contra *orthopoxvirus*, y medicamentos para aminorar sus efectos (36).

Antecedentes de circulación de *poxvirus* en Colombia

La población colombiana fue impactada por la diseminación de VARV en el mundo durante los siglos XIX y anteriores. Santa Fe de Bogotá se vio afectada por una epidemia en 1802, que dio los motivos al Rey Carlos IV para proponer al médico militar español Francisco Xavier Balmis organizar la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, para vacunar a la población de la América española (37). Dicha iniciativa fue el inicio de una serie de campañas de vacunación masivas contra VARV en América, que junto con aquellas en otros continentes, resultaron en su erradicación, y que fueron suspendidas hacia finales de los 60s y principios de los 70s siguiendo directrices de la OMS. Las vacunas contra VARV utilizadas en Colombia y en otros países de América desde sus inicios, tuvieron como componente esencial múltiples cepas de VACV (17), y si bien fueron efectivas en su erradicación, pudieron haber escapado. De hecho, es sabido que los casos de VACV en ruminantes, cerdos y otros animales se originaron durante las campañas de vacunación por contacto con niños recientemente vacunados (38). Dichas cepas pudieron adaptarse a reservorios naturales que les permitieron cumplir su ciclo de vida, causando brotes principalmente en animales, ya que la totalidad de la población humana se encontraba vacunada. Como consecuencia de la suspensión de la vacunación contra VARV, y del nacimiento de niños que nunca serían vacunados, aparecen brotes de VACV y otros *orthopoxvirus* en personas, la mayoría de estos, asociados a exposición ocupacional de ordeñadores a bovinos y caprinos, como el brote de VACV ocurrido en

Antioquia entre 1965 y 1966, en al menos 8570 bovinos y 150 humanos (38). Entre 2013 y 2015 se reportaron casos de VACV en bovinos y humanos en los departamentos de Caquetá (Figura 1 A) (22), Cundinamarca (1B), y Caldas (1D) y un caso de *vaccinia* progresiva en el municipio de Puerto Salgar, departamento de Cundinamarca (datos en proceso de publicación).

Figura 1. Lesiones en ubre de bovino y mano de ordeñador



A) Municipio de Valparaiso, Departamento de Caquetá, Colombia 2013 (Fotografía de la Secretaría de Salud de Caquetá) B) Municipio de Chibolo, Departamento del Magdalena, Colombia 2014 (Fotografía de la Secretaría de Salud del Magdalena). C) Municipio de Medina, Departamento de Cundinamarca, Colombia 2015 (Fotografía de la Secretaría de Salud de Cundinamarca). D) Lesión en mano de ordeñador del municipio de La Dorada, Departamento de Caldas, Colombia 2015 (Fotografía de la Universidad de Caldas). E) Mapa de Colombia con la ubicación de los casos.

La ocurrencia de estos casos llevó a vigilar intensificadamente los cuadros clínicos compatibles con infección por *orthopoxvirus* en estos departamentos. Hasta 2016 fueron confirmados 15 casos de VACV en ordeñadores

residentes en Cundinamarca y Caquetá. La reconstrucción filogenética del gen A56R de los virus, indican que las cepas colombianas conforman un grupo monofilético distinto de los conformados por las cepas brasileñas, los cuales han sido denominados como grupo filogenético 1 y grupo filogenético 2 (22,27). Este hallazgo, sin embargo, no es suficiente para resolver la divergencia evolutiva real entre las cepas colombianas y las brasileñas, por ello es necesario realizar el análisis comparativo de genomas completos de cepas provenientes de ambos países. Existen además reportes de la circulación de *parapoxvirus* en Colombia. Es así como en 1983, se reportó en el departamento de Santander un brote de infecciones en cabras por ORFV, el cual estuvo asociado con cabras importadas desde Estados Unidos (39). En dicho reporte se habla de infecciones similares en animales de otros departamentos como Cundinamarca y Boyacá. Es así como en 2014 se reporta la circulación simultánea de *Orthopoxvirus* y *Parapoxvirus*, al identificarse mediante análisis filogenético, infecciones por PCPV en personas del departamento de Caquetá (22). Adicionalmente a los casos confirmados de infección por *poxvirus* en Colombia, existen en varios departamentos de norte, centro, oriente y sur del país, múltiples reportes anecdóticos de lesiones en humanos y animales que podrían haber sido producidas por infecciones por estos virus (Figura 1C). Todo indica que la diseminación de los *poxvirus* en Colombia es amplia y abarcaría varios departamentos, por lo cual es necesario extender las actividades de vigilancia intensificada en las distintas regiones del país con los objetivos de medir su impacto real en la salud pública y caracterizar su epidemiología.

Contexto socioeconómico de las infecciones humanas por *poxvirus* en Colombia

Las infecciones humanas por *poxvirus* en Colombia están estrechamente asociadas con la exposición ocupacional de criadores y ordeñadores a animales infectados, usualmente bovinos, caprinos u ovinos. Igualmente, la exposición de un animal sano con una persona infectada producirá infección en el primero. Las lesiones aparecen en los lugares anatómicos de contacto, usualmente manos y ubres, aunque pueden diseminarse por contacto, usualmente en cara y cuello. Aunque las infecciones por *poxvirus* producen lesiones abiertas, dolorosas e incapacitantes, las personas infectadas generalmente no buscan asistencia médica debido a la dificultad logística y operativa en zonas rurales para asistir a centros de salud, el temor a la discriminación social, el conocimiento de que la infección es autolimitada y pasajera, y la necesidad de la postura de vendajes, orden de incapacidad y hospitalización que pueden perjudicar las actividades de ordeño de las cuales

se deriva el sustento económico diario. Por lo anterior, la aplicación de remedios caseros y la continuidad de las actividades de ordeño son prácticas comunes, las cuales conllevan a un círculo vicioso de transmisión de los *poxvirus* entre las poblaciones humana y animal que lleva a su diseminación geográfica. Por otro lado, aunque las infecciones por *poxvirus* en bovinos no son motivo para el veto de la ganadería de su producción lechera, ni para el sacrificio de los animales, la similitud en la sintomatología con enfermedades vesiculares como la estomatitis o fiebre aftosa, induce al temor de los dueños y administradores de los hatos a recibir sanciones, lo que hace que las infecciones por *poxvirus* no sean notificadas. Por lo anterior, factores como las características clínicas de la infección, el contexto socioeconómico de estas, y la ausencia de un sistema de vigilancia epidemiológica, impiden determinar el impacto real de estos virus en Colombia.

Enseñanzas que nos dejan los *poxvirus*

Los *poxvirus*, y especialmente los *orthopoxvirus* han sido agentes infecciosos icónicos para la humanidad, por su impacto en la salud pública global, y la capacidad de congregarse en su entorno a la comunidad internacional con fines altruistas. Los *orthopoxvirus* continúan dando lecciones que resultan fundamentales para tomar decisiones en salud pública: La inmunidad adquirida contra un agente infeccioso puede ser protectora de forma cruzada contra otros que pueden estar relacionados genética y antigénicamente, por lo cual la suspensión de medidas preventivas como la vacunación, debe prever la emergencia de estos patógenos. Sin duda estos aspectos deberán ser tenidos en cuenta en el contexto de otras enfermedades virales que son inmediatos candidatos para erradicación como son el sarampión y los poliovirus. Si no se toman medidas oportunas, el mundo deberá prepararse para la emergencia y re-emergencia de los *orthopoxvirus* con un insospechado impacto social y económico. No se puede descartar la ocurrencia de grandes epidemias, epizootias o una pandemia. Tampoco la utilización de estos virus como armas biológicas en actos bioterroristas. Teniendo en cuenta la circulación de *poxvirus* en Colombia, el contexto epidemiológico y el potencial riesgo para la salud pública, las infecciones por *poxvirus* deberían ser manejadas al igual que las demás zoonosis, desde un enfoque de salud ambiental (40) ♣

Agradecimientos: Los autores agradecen por su participación en la detección y ubicación de los casos de *vaccinia* y el trabajo fotográfico al médico Veterinario-Zootecnista Rodrigo Posada Alfonso de la Secretaría de Salud de Caquetá, al médico Veterinario Zootecnista Carlos Dewdney de la Secretaría de Salud del Magdalena, a la doctora Claudia Torres de la Secretaría de Salud

de Cundinamarca, y al médico Veterinario Zootecnista Carlos Alberto Ortiz Franco, de la Universidad de Caldas, a quien además se le agradece la revisión y aportes al manuscrito.

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

- Damon IK. *Poxviruses*. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 6th ed. Vol II. Philadelphia: Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 2160-84.
- Lycke E, Ahren C, Stenborg R, Bernler G, Spetz S. A case of intrauterine vaccinia. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963; 57:287-294.
- Moorkamp L, Beineke A, Kaim U, Diesterbeck U, Urstadt S, Czerny CP, et al. Swinepox-skin disease with sporadic occurrence. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2008; 115(4):162-6.
- Rouby S, Aboulsoud E. Evidence of intrauterine transmission of lumpy skin disease virus. *Vet J*. 2016; 209:193-5.
- Mayr A, Czerny CP. Cowpox virus. En: Z. Dinter and B. Morein, eds. *Virus infections in ruminants*. Amsterdam. Elsevier; 1990: 9-15.
- Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic *poxviruses*. *Vet Microbiol*. 2010; 140(3-4):229-36.
- Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol*. 2005; 86(Pt 10):2661-72.
- Cono J, Casey CG, Bell DM. Smallpox vaccination and adverse reactions. *Guidance for clinicians*. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52(RR-4):1-28.
- Bray M, Wright ME. Progressive vaccinia. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:766-774.
- Pérez-Díaz CE, Botero-García CA, Rodríguez MC, Faccini-Martínez ÁA, Calixto OJ, Benítez F, et al. Giant *Molluscum Contagiosum* in an HIV positive patient. *Int J Infect Dis*. 2015; 38:153-5.
- Feery BJ. The conquest of smallpox. *Aust Fam Physician*. 1976; 5(6):720-733.
- Henderson DA. *Smallpox: The Death of a Disease: The Inside Story of Eradicating a Worldwide Killer*. Prometheus Books, Publishers, 2009.
- Mira-Gutiérrez. In memoriam de la viruela y la vacuna. Pasado, presente y futuro en el 34º aniversario de la erradicación de la viruela. *Revista Hispanoamericana*. 2014; 4:1-23.
- Hopkins DR, Berce YM. The spread of Jenner's vaccine: social mobilization in the early nineteenth century. *Assignment Child*. 1985: 69-72; 225-30.
- Kyle RA, Shampo MA. Edward Jenner. *JAMA*. 1979; 242(15):1616.
- Hochstein-Mintzel V. Smallpox vaccine, then and now. From the "cow lymph" to the cell-culture vaccine. *Fortschr Med*. 1977; 95(2):79-84.
- Dittmann S. The world is free of pox - implementation and success of grandiose program. *Z. Gesamte Inn Med*. 1980; 35(24):858-863.
- Parker S, Nuara A, Buller RM, Schultz DA. Human monkeypox: an emerging zoonotic disease. *Future Microbiol*. 2007; 2(1):17-34.
- Singh RK, Balamurugan V, Bhanuprakash V, Venkatesan G, Hosamani M. Emergence and reemergence of vaccinia-like viruses: global scenario and perspectives. *Indian J Virol*. 2012; 23(1):1-11.
- Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med*. 2003; 9(9):1131-37.
- Figueiredo Pde O, Silva-Fernandes AT, Mota BE, Costa GB, Borges IA, Ferreira PC, et al. Evaluating anti-*Orthopoxvirus* antibodies in individuals from Brazilian rural areas prior to the bovine *vaccinia* era. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110(6):804-8.
- Usme-Ciro JA, Paredes A, Walteros DM, Tolosa-Pérez EN, Laiton-Donato K, Pinzón MD, et al. Detection and Molecular Characterization of Zoonotic *Poxviruses* Circulating in the Amazon Region of Colombia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(4):649-653.

23. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Jahrling PB, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 1999; 281(22):2127-2137.
24. Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, Whitehouse CA. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(12):1765-71.
25. Shchelkunov SN. An increasing danger of zoonotic *orthopoxvirus* infections. *PLoS Pathog*. 2013; 9(12):e1003756.
26. Trindade GS, Emerson GL, Carroll DS, Kroon EG, Damon IK. Brazilian *vaccinia* viruses and their origins. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(7):965-972.
27. Oliveira DB, Assis FL, Ferreira PC, Bonjardim CA, de Souza Trindade G, Kroon EG, et al. Group 1 *vaccinia* virus zoonotic outbreak in Maranhao state, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 89:1142-5.
28. Abrahão JS, Campos RK, Trindade GS, Guimarães da Fonseca F, Ferreira PC, Kroon EG. Outbreak of severe zoonotic *vaccinia* virus infection, Southeastern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:695-8.
29. Bhanuprakash V, Venkatesan G, Balamurugan V, Hosamani M, Yogisharadhya R, Gandhale P, et al. Zoonotic infections of buffalopox in India. *Zoonoses Public Health*. 2010; 57(7-8):e149-55.
30. Gurav YK, Raut CG, Yadav PD, Tandale BV, Sivaram A, Pore MD, et al. Buffalopox outbreak in humans and animals in Western Maharashtra, India. *Prev Vet Med*. 2011; 100(3-4):242-7.
31. Goyal T, Varshney A, Bakshi SK, Barua S, Bera BC, Singh RK. Buffalo pox outbreak with atypical features: a word of caution and need for early intervention! *Int J Dermatol*. 2013; 52:1224-1230.
32. Von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkey. *Asia Pathol Microbiol Scand*. 1959; 46:156-176.
33. Khodakevich L, Jezek Z, Messinger D. Monkeypox virus: ecology and public health significance. *Bull World Health Organization*. 1988; 66(6):747-752.
34. Dahiya SS, Kumar S, Mehta SC, Namaware SD, Singh R, Tuteja FC. Camelpox: A brief review on its epidemiology, current status and challenges. *Acta Trop*. 2016; 158:32-8.
35. Vorou RM, Papavassiliou VG, Pierroutsakos IN. Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21(2):153-6.
36. Maksyutov RA, Yakubitskiy SN, Kolosova IV, Shchelkunov SN. Comparing New-Generation Candidate Vaccines against Human *Orthopoxvirus* Infections. *Acta Naturae*. 2017; 9(2):88-93.
37. Fernández del Castillo F. Don Francisco Xavier de Balmis and the results of his vaccination expedition to America. *Gac Med Mex*. 1954; 84(1):75-85.
38. Gómez-Pando V, Hernán-López J, Restrepo A, Forero P. Study of an outbreak of *vaccinia* in dairy cattle and their milkers. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1967; 63:111-121.
39. Rodríguez G, Moreno O, Mogollón JD, Latorre S, Cortés E. ORF: un brote en cabras importadas. *Biomedica*. 1983; 3(3):49-57.
40. Agudelo-Suárez AN, Villamil-Jiménez LC. Políticas de zoonosis en Colombia: del Código Sanitario a la salud ambiental. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2018; 20(1):34-44.