

Monkeypox, insights into what is known

Monkeypox, escopo do que é conhecido

Oblitas Gonzales, Anibal; Herrera Ortiz, José Uberli; Hernández Fiestas, Richard Williams

 **Anibal Oblitas Gonzales** aoblitas@unach.edu.pe
Universidad Nacional Autónoma de Chota, Perú

 **José Uberli Herrera Ortiz**
jherrerao@unach.edu.pe
Universidad Nacional Autónoma de Chota, Perú

 **Richard Williams Hernández Fiestas**
rhernandez@unach.edu.pe
Universidad Nacional Autónoma de Chota, Perú

Revista de Investigación en Salud VIVE

Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia

ISSN: 2664-3243

ISSN-e: 2664-3243

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 6, núm. 17, 2023

editor@revistavive.org

Recepción: 03 Marzo 2023

Aprobación: 21 Abril 2023

Publicación: 08 Mayo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414364025/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.246>

Resumen: La viruela símica es una enfermedad zoonótica endémica de África occidental y central, pero el actual brote está presentado una inusual propagación por el mundo a pesar de su limitada capacidad para transmitirse de humano a humano, situación que ha generado una preocupación sanitaria a nivel mundial. **Objetivo.** Identificar la viruela símica, descripción del monkeypox virus, brote actual de la viruela símica, etiología, transmisión, signos y síntomas, diagnóstico, vacunación y tratamiento antiviral. **Metodología.** Se llevó a cabo una revisión sistemática en PubMed, Ovid y LILACS, empleando operadores booleanos como, “monkeypox” OR “MPXV” OR “human monkeypox” OR “virus monkeypox”, en total se identificaron 986 registros, en inglés y español. La fase de cribado recabó 59 registros entre artículos científicos y literatura gris publicados entre el 2010 y el 2022. El proceso de revisión se desarrolló bajo los estándares del método PRISMA; la elegibilidad, incluyó valoración de la calidad científica por listas de comprobación, y la inclusión contempló los criterios de calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de recomendación. **Resultados.** Se encontraron 287 registros en PubMed, 699 en Ovid Medline®, se localizaron en total 986 registros electrónicos. **Conclusión.** El incremento de la transmisión de humano a humano pone en peligro al entorno familiar y a quienes brindan el cuidado de salud. Las erupciones cutáneas son el signo patognomónico durante la valoración clínica. La inmunidad colectiva alcanzada durante la vacunación contra la viruela humana se ha reducido, contribuyendo en el aumento de casos y la propagación.

Palabras clave: Viruela del Mono, Brote de Enfermedad, Salud pública.

Abstract: Smallpox is a zoonotic disease endemic to West and Central Africa, but the current outbreak is showing an unusual spread throughout the world despite its limited ability to transmit from human to human, a situation that has raised global health concern. **Objective.** To identify monkeypox, description of monkeypox virus, current outbreak of monkeypox, etiology, transmission, signs and symptoms, diagnosis, vaccination and antiviral treatment. **Methodology.** A systematic review was carried out in PubMed, Ovid and LILACS, using Boolean operators such as, “monkeypox” OR “MPXV” OR “human monkeypox” OR “monkeypox virus”, a total of 986 records were identified, in English and Spanish. The screening phase collected

59 records between scientific articles and grey literature published between 2010 and 2022. The review process was developed under the standards of the PRISMA method; eligibility included assessment of scientific quality by checklists, and inclusion contemplated the criteria of quality of evidence and grading of the strength of recommendation. **Results.** A total of 287 records were found in PubMed, 699 in Ovid Medline®, and 986 electronic records were located. **Conclusion.** The increase in human-to-human transmission endangers the family environment and health care providers. Skin rashes are the pathognomonic sign during clinical assessment. The herd immunity achieved during human smallpox vaccination has been reduced, contributing to the increase in cases and spread.

Keywords: Monkeypox, Disease Outbreak, Public Health.

Resumo: A varíola é uma doença zoonótica endêmica da África Ocidental e Central, mas o surto atual está mostrando uma disseminação global incomum, apesar de sua capacidade limitada de transmissão de pessoa para pessoa, uma situação que levantou preocupações com a saúde global. **Objetivo.** Identificar a varíola do macaco, a descrição do vírus da varíola do macaco, o atual surto de varíola do macaco, a etiologia, a transmissão, os sinais e sintomas, o diagnóstico, a vacinação e o tratamento antiviral. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática no PubMed, Ovid e LILACS, usando operadores booleanos como "monkeypox" OR "MPXV" OR "human monkeypox" OR "monkeypox virus", no total foram identificados 986 registros, em inglês e espanhol. A fase de triagem coletou 59 registros de artigos científicos e literatura cinzenta publicados entre 2010 e 2022. O processo de revisão foi desenvolvido de acordo com os padrões do método PRISMA; a elegibilidade incluiu a avaliação da qualidade científica por meio de listas de verificação, e a inclusão contemplou os critérios de qualidade de evidência e graduação da força de recomendação. **Resultados.** Foram encontrados 287 registros no PubMed, 699 no Ovid Medline® e um total de 986 registros eletrônicos. **Conclusões.** O aumento da transmissão de pessoa para pessoa coloca em risco o ambiente doméstico e os prestadores de serviços de saúde. Erupções cutâneas são o sinal patognomônico durante a avaliação clínica. A imunidade de rebanho obtida durante a vacinação contra a varíola humana foi reduzida, contribuindo para o aumento dos casos e da disseminação.

Palavras-chave: Varíola dos Macacos, Surto de Doença, Saúde Pública.

INTRODUCCIÓN

El mundo aún no logra controlar por completo la pandemia de la COVID-19 y, la propagación de una enfermedad que se creía ser de transmisión intra-humanos rara, ya se vislumbra como un nuevo problema sanitario que ha puesto en alerta a diversos países alrededor del mundo; se trata de la denominada viruela símica (VS), viruela del mono, o monkeypox virus (MPXV), que desde el primer reporte del año 2022 ocurrido fuera de su área endémica (África central y occidental) se ha propagado por 70 países, con más de 2500 casos confirmados y 3180 sospechosos,

lo que representa el mayor brote jamás visto de la enfermedad, y que por sus características epidemiológicas preocupa a la comunidad científica (1-7).

La VS es una enfermedad zoonótica causada por el MPXV, un virus perteneciente al género de los orthopoxvirus (OPV) (8), que raras veces se presenta en humanos, es de características clínicas similares a la viruela humana (9), pero con tasas de mortalidad inferiores al 10% en comparación al 30% de letalidad que mostraba la viruela humana (10,11); empero, su relativo desconocimiento de la transmisión humano-humano representa un riesgo para la salud pública mundial.

Es de saber que el MPXV fue reportado por primera vez en 1958, en un grupo de monos que fueron llevados de Singapur a Dinamarca con fines investigativos (1,8,10). El caso cero confirmado en un humano se produjo en 1970, en un infante de nueve años residente en la República Democrática del Congo (7,10,11), desde ese entonces han pasado 5 décadas con aparición de casos relativamente escasos; sin embargo, en la última década los reportes de infección en humanos aumentaron, llegando al actual escenario epidemiológico de expansión por Europa, Asia, Norte América y Sudamérica.

Así desde la perspectiva de la salud pública, un hito histórico que podría haber marcado el curso de la VS ocurrió en 1980, cuando la OMS suspendió la vacunación contra la viruela humana, con lo que se dejó de producir la vacuna contra la viruela, esto allanó el camino para que el MPXV tuviera mayor oportunidad de propagarse y eventualmente empezar a mutar y dispersarse entre los humanos, tal como ha empezado a ocurrir desde el año 2017 (9,12). Asimismo, por sus características endémicas de zonas alejadas, rurales y pobres de África, existe la sospecha de no ser reportada, lo que incrementa el riesgo de propagación y virulencia (11), esto a pesar de su limitada capacidad para diseminarse entre los humanos (10,13).

Es así que, a la luz del actual brote de VS que se viene propagando por el mundo, escenario que ha puesto en alerta a los sistemas sanitarios, se necesario hacer revisión sistemática minuciosa de la literatura disponible hasta el momento, cuyo objetivo fue identificar lo que se conoce en la actualidad sobre la viruela símica, centrando la atención en la descripción del monkeypox virus, brote actual de la viruela símica, etiología, transmisión, signos y síntomas, diagnóstico, vacunación y tratamiento antiviral.

METODOLOGÍA

A través de una revisión sistemática usando la declaración PRISMA (14), se pudo identificar los registros para la recolección de información científica y literatura gris redactada en inglés y español, almacenada en PubMed, Ovid MEDLINE® y LILACS, utilizando como operadores booleanos para delimitar la búsqueda: “monkeypox” OR “MPXV” OR “human monkeypox” OR “virus monkeypox”. La búsqueda se centró en el periodo 2010-2022, permitiendo recabar información científica de los últimos brotes -incluido el actual- de VS. Se encontraron 287 registros en PubMed, 699 registros en Ovid Medline®, no se ubicó registros en LILACS. Se localizaron en total 986 registros electrónicos.

Una vez identificados los registros mediante el cribado de lo obtenido en las tres bases de datos, se procedió a la exclusión de los registros duplicados, en esta

fase se excluyeron 573 registros. La fase de proyección de resúmenes se inició con 413 registros, en la que los investigadores realizaron una revisión exhaustiva de verificación mediante los títulos y resumen de los registros para lograr el objetivo planteado, fueron excluidos 232 estudios por la no relevancia del título y 116 debido porque los resúmenes no mostraron la pertinencia del tema.

Luego, los 65 registros resultantes del cribado fueron leídos y analizados de manera individual por los investigadores (elegibilidad), utilizando para ello los “criterios de valoración de la calidad científica por listas de comprobación” de Vandembroucke, et al., (15) y Sandelowski, et al., (16) eligiéndose los registros con mejor pertinencia, claridad, coherencia, suficiencia y calidad metodológica; además de haber seguido un proceso de evaluación por pares para su publicación. Se excluyeron 20 registros: resúmenes (n=2), conferencias (n=3), revisión sistemática (n=7), contenido especializado (n=5) -virología, inmunología, biotecnología-, y contenido similar (n=3), en el último caso fueron considerados publicaciones recientes. Tras el análisis se eligieron 45 registros, a los que se complementaron 14 más (literatura gris) de búsqueda manual (OMS, CDC, ministerios o agencias de salud), finalizando la fase cualitativa con 59 registros.

Finalmente, se incluyeron 59 registros para la extracción y análisis cuantitativo de datos publicados entre enero de 2010 y mayo de 2022, todos estos fueron referenciados. Además, se consideró los criterios de calidad de evidencia y graduación de la fuerza de recomendación, propuestos por Aguayo et al. (17), lo que garantizó una evaluación óptima de la información sistematizada.

El estudio se desarrolló según los estándares PRISMA (14), para ejecutar e informar la búsqueda bibliográfica y electrónica de una revisión sistemática, e incluyó cuatro momentos (Figura 1).

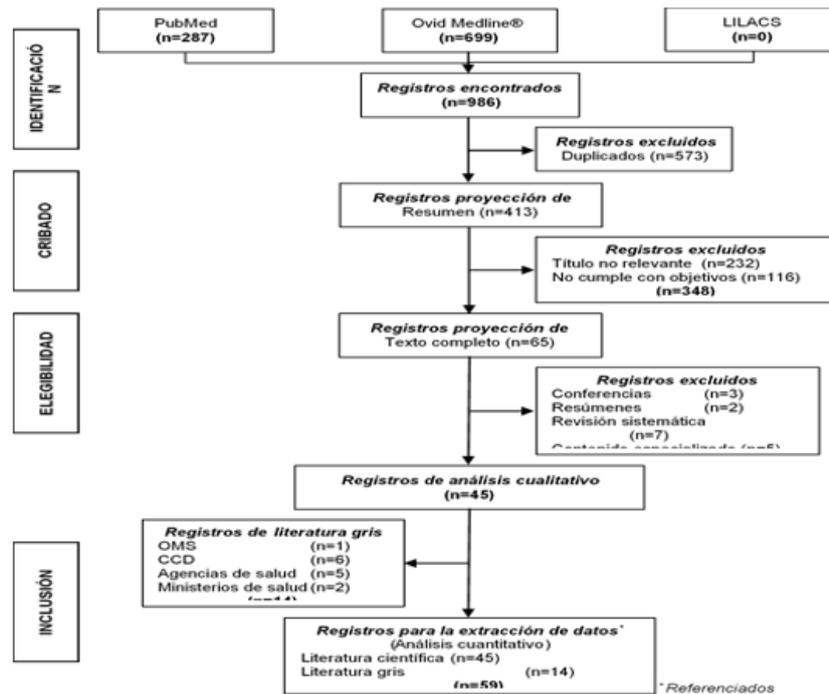


Figura 1
Proceso de selección de los estudios

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se presentan los principales estudios que abordan los diferentes puntos tratados en la presente revisión, tales como, causas, brote actual, etiología, transmisión, manifestaciones clínicas, diagnóstico, vacunación y tratamiento.

Tabla 1
Principales estudios identificados que abordan los diferentes puntos tratados en la revisión

Autor(es)	Título	País	Año	Tipo de estudio	Principales contribuciones del estudio
Centers for Disease Control and Prevention (5)	CDC and Health Partners Responding to Monkeypox Case in the USA. Case identified after monkeypox clusters in several other countries	USA	2022	Informe de prensa	Los individuos de mayor riesgo son los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.
Alakunle et al. (6)	Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. Viruses. 2020	Nigeria	2020	Revisión sistemática	La no identificación de un animal huésped reservorio definitivo para MPXV genera preocupación epidemiológica.
Kugelman y Johnston (9)	Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. Emergent Infect Disease. 2014	USA	2014	Revisión descriptiva	El potencial de adaptación acelerada del VS a los humanos debe controlarse mediante una mayor vigilancia epidemiológica.
Moore y Zahra (10)	Viruela del mono. StaPearls	USA	2022	Informe epidemiológico	Los brotes de VS en el hemisferio occidental están relacionados con el comercio de mascotas exóticas y los viajes internacionales.
Sklenovská y Van Ranst (11)	Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans	Francia	2018	Revisión sistemática (literatura disponible desde el primer caso en 1970 hasta 2018)	El VS se considera un patógeno de alta amenaza que causa una enfermedad de importancia para la salud pública. Por lo tanto, se requiere del diseño actividades apropiadas de prevención, preparación y respuesta, y ecología.
Mwambi et al. (13)	Profilépidemiologique du monkeypox en RDC, 2010-2014	República Democrática del Congo	2014	Descriptivo trasversal retrospectivo (casos por año 2010 = 2346, 2011 = 2227, 2012 = 2549, 2013 = 2521, 2024 = 2899)	La magnitud de la VS sigue siendo subestimada debido a la sub notificación causada por la inaccesibilidad a la atención médica en las poblaciones de las regiones afectadas y la falta de exámenes de laboratorio.
Bunge et al. (18)	The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review	Países Bajos	2022	Revisión sistemática (48 artículos y 18 fuentes de literatura gris)	La propagación global de VS debido a viajes e importaciones ha causado brotes frecuentes, siendo la interacción con animales o individuos infectados un factor de riesgo, observándose un mayor impacto en adultos jóvenes.
Oladoye (19)	Monkeypox: A Neglected Viral Zoonotic Disease	Nigeria	2021	Revisión sistemática (41 artículos)	El consumo carne de animales silvestres podría ser un factor de riesgo potencial en la transmisión de la infección o el cuidado de un paciente infectado.
Nature (20)	Monkeypox goes global: why scientists are on alert. Springer Nature	Inglaterra	2022	Informe técnico	La aparición dispersa del VS y en lugares donde normalmente no aparece representa un riesgo para la salud pública que urge de respuestas efectivas.
Global Virus Network (21)	Monkeypox, Baltimore, USA. GVN	Cosca de Marfil	2021	Descriptivo observacional (estudio de caso animal (mingaberys))	Estudiar el papel de las infecciones por MPXV en primates o humanos salvajes podría mejorar la comprensión de la historia natural del VS.
Ministerio de Salud (26)	Salud informa acerca de un caso sospechoso de viruela símica. Buenos Aires, Argentina, 2022	Argentina	2022	Informe de prensa	La persona que presenta erupciones y antecedentes de viaje a zonas con reportes de casos de VS deben cumplir con el aislamiento social y las prácticas de protección respiratoria.
Walsh (27)	Poxviruses: deslizamiento y deslizamiento a través de la transcripción y traducción.	USA	2017	Revisión descriptiva	Al parecer la codificación de ARNm del virus símico es el causante de la enfermedad entre los humanos.
Faye et al. (29)	Genomic characterization of human monkeypox virus in Nigeria	Nigeria	2018	Descriptivo (análisis filogenético de 29 muestras humanas positivas para VS)	El último brote de VS en Nigeria no fue importado, probablemente se originó a partir de un evento que involucró a los huéspedes reservorio. Por ello, la vigilancia local para la detección temprana de contagios virales es esencial.
Nasir et al. (30)	Reminiscing the recent incidence of monkeypox in Nigeria: Its ecologic-epidemiology and literature review	Nigeria	2018	Revisión descriptiva crítica	El contacto secundario (ropa, cama) y mediante las fugas respiratorias deben ser vigiladas de cerca. Estrategias de intervención/vigilancia de salud pública ayudarían en futuros brotes.
Kabuga y Zowalaty (32)	A review of the monkeypox virus and a recent outbreak of skin rash disease in Nigeria	Nigeria	2019	Revisión sistemática (27 artículos)	Las erupciones cutáneas son el signo patognomónico de la VS.
Osadebe et al. (34)	Enhancing case definitions for surveillance of human monkeypox in the Democratic Republic of Congo	Nigeria	2019	Revisión descriptiva	El diagnóstico de laboratorio, el manejo y la prevención de la infección por VS en Nigeria, siguen siendo un desafío, esto debido a la opacidad del virus para evolucionar.
McCollum y Damon (35)	Human monkeypox. Clin. Infect. Dis. 2014	USA	2014	Revisión sistemática (36 artículos)	Las nuevas terapias y vacunas ofrecen esperanzas para el tratamiento y la prevención de la VS, sin embargo, se requiere más investigación antes de ser empleadas en entornos endémicos.
Orba et al. (37)	Orthopoxvirus infection among wildlife in Zambia. Gen. Virol. 2015	Nigeria	2015	Descriptivo trasversal retrospectivo	Los cultivos de VS para el diagnóstico no son eficaces en especímenes donde la rapidez y precisión diagnóstica son es primordial.
Cohen et al. (39)	Identification and Whole-Genome Sequencing of a Monkeypox. Microbiol	Israel	2020	Estudio de caso (secuenciación genómica de una cepa del VS)	Es necesario mejorar la vigilancia de los animales para establecer el reservorio animal y modo de transmisión de la VS.
Sadeuh et al. (41)	Monkeypox virus phylogenetic similarities between a human case detected in Cameroon in 2018 and the 2017–2018 outbreak in Nigeria	Camerún	2019	Estudio de casos (7 casos sospechosos de VS)	Los métodos diagnósticos fenotípicos son esenciales para la prevención, detección temprana y control de la VS; sin embargo, urge el desarrollo de métodos inmunológicos específicos.
Petersen et al. (44)	Enhancing public health preparedness for an emerging lethal human zoonotic epidemic threat in the wake of the smallpox post-eradication era	Reno Unido	2019	Revisión descriptiva	La suspensión de la vacunación contra viruela podría reducir la protección cruzada, facilitando su transmisión entre personas.
Petersen et al. (47)	Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. Antivir. Res. 2018	República Democrática del Congo	2018	Ensayo clínico (cohorte prospectiva de 1000 trabajadores sanitarios)	No existe suficiente evidencia para afirmar que la vacuna aplicada genere un efecto rebote en la población de riesgo como la sanitaria.
Durski et al. (50)	Emergence of Monkeypox—West and Central Africa, 1970–2017	República Democrática del Congo	2018	Revisión descriptiva	En la actualidad no existe un tratamiento específico para la VS, por lo que intervenciones de soporte y manejo clínico reducirían el riesgo de complicaciones y propagación de la enfermedad.

Desde su causalidad, se conoce que el agente causal de la VS es el MPXV, virus que forma parte del género OPV, perteneciente a la familia Poxviridae (PXV). El MPXV es una de las cuatro especies de OPV identificadas como patógenas para los humanos junto con el virus de la viruela humana, la viruela bovina y el virus vaccinia (18,19); triada vírica que desde su identificación allá por la década de 1960 ha dado origen a un sin número de casos, muchos de ellos mortíferos.

Desde el punto de vista genómico, la familia PXV, es un extenso grupo de Poxvirus caracterizada por la presencia de una doble cadena de ADN, cuya replicación se produce en el citoplasma de las células infectadas, desde donde comienzan su crecimiento, replicación y diseminación hacia otros tejidos y órganos (13). A la microscopia alcanzan un promedio de 250 nm y presenta una forma ovalada (19). La diversidad del PMXV es producto de la gran cantidad de huéspedes en los que se puede alojar, entre ellos los humanos, lo que les ha permitido evolucionar de forma exitosa, dado a su gran capacidad para adecuarse a las respuestas inmunitarias del huésped a quién infecta (8,11).

Su nombre “virus símico” se debe a que fue identificado por vez primera en un grupo de monos de investigación en 1958 [Singapur] (20) presenta dos calados genéticos, el africano occidental, con una tasa de letalidad menor a 1%, sin reportes de infección intrahumanos aparente y el responsable del actual brote de VS; y el calado de África Central, con una letalidad de 10%, con infección intrahumanos y cuadros clínicos severos (10,11,21).

Este virus puede infectar a diversos mamíferos (ardillas, hámsteres, ratas, ratones o conejos), sin embargo, aún no se conoce con certeza el huésped natural, esto debido a que solo ha sido aislado en dos oportunidades, en una ardilla (República Democrática del Congo) y en un hollín mangabey [Costa de Marfil] (22); algunos estudios indican que ambos animales son los candidatos más probables a huésped del MPXV (10,19). Este escenario demuestra que se requieren de estudios que permitan identificar fehacientemente la cadena epidemiológica del virus, a fin de diseñar toda una política preventiva y clínica para su control.

El actual brote de VS viene siendo vigilado de cerca por las organizaciones de salud internacionales desde el 7 de mayo de 2022, cuando se reportó el primer caso no endémico de la enfermedad, llevando a la OMS a advertir sobre el riesgo de un brote de cauces epidémicos por MPXV, y pedir la vigilancia y seguimiento permanente de los casos confirmados y sospechosos a fin de evitar una mayor propagación (1).

Los reportes, a diciembre de 2022 indican que existen más de 2500 casos confirmados de VS, distribuidos por más de 70 países y cerca de 3180 caso se encuentran bajo vigilancia epidemiológica como sospechosos. Esto representa el mayor brote de VS reportada desde su aparición, (1,4-7,23), y quizá el inicio de una cruzada internacional para prestarle mayor atención a las enfermedades zoonóticas reemergentes que afectan a las poblaciones con menos recursos; pues la VS no ha dejado de ser un problema de salud pública en los países endémicos desde su identificación en humanos hace más de 50 años.

Si se realiza un recuerdo de los casos de VS presentados alrededor del mundo, identificamos que los 341 casos confirmados a diciembre de 2022 en Portugal fueron varones de entre 26 y 61 años -edad promedio reportada en la mayoría de estudios revisados-, que residían en 4 regiones de ese país, en su mayoría

homosexuales u hombres que tuvieron sexo con hombres (HSH). En este escenario el Gobierno portugués inició la inmunización contra la viruela a los contactos de casos positivos y al personal sanitario (24).

También se encuentran los 562 casos reportados en Estados Unidos, distribuidos en 9 estados, cuyos infectados son todos “homosexuales, bisexuales y HSH”. Al respecto el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) advierte que el riesgo de infectarse con VS no es exclusivo de este grupo, siendo necesario que los sistemas sanitarios respondan con estrategias nacidas de la investigación y no de estereotipos culturales; además insta al sistema de salud estar alerta ante individuos que presenten lesiones cutáneas, sin considerar antecedentes de viaje u orientación sexual (23,25).

En Sudamérica, Argentina fue el primer país en reportar el primer caso de VS, al término del 2022 ya se han reportado 960 casos confirmados (26). Aquí es importante instar a los gobiernos latinoamericanos a tomar las acciones necesarias para limitar en lo posible el ingreso del MPXV a sus territorios, pero sobre todo preparar los sistemas sanitarios para dar respuesta eficaz a una eventual crisis sanitaria asociada a la VS. Cabe recordar que Latinoamérica es una de las regiones más afectadas por la pandemia de la COVID-19, y tener que enfrentar otra eventual crisis sanitaria, con los limitados recursos que se tiene, podría colapsar aún más los servicios de salud.

En este sentido, por el momento es bueno precisar que los contagios del nuevo brote están focalizados en familias y grupos relacionados entre sí, dado que la principal vía de transmisión es el contacto estrecho; por lo que en general el riesgo de infección en la población es bajo (1,23). Por lo tanto, ante la incertidumbre que viene generando el aumento y propagación de la VS, varios países “desarrollados” están trabajando en la compra de una “reserva de vacunas”, lo que podría desatar su acaparamiento en una eventual crisis sanitaria, acto que perjudica sobre todo a las poblaciones de países en vías de desarrollo. Este es el caso de varios países europeos que se preparan para lanzar una campaña de vacunación anti VS que buscará proteger a las personas con alto riesgo de infectarse; mientras tanto, Estados Unidos viene almacenando vacunas anti viruela desde hace más de una década. En tanto, la OMS advierte que aún hay oportunidad de contener la VS si se adoptan las estrategias adecuadas (1).

Considerando la etiología del MPXV, este pertenece a la familia de los PXV, especie monkeypox virus (8), su codificación de ARNm depende de los ribosomas de las células infectadas y de sus proteínas que son capases de modificar el genoma del huésped para producir la enfermedad (9,27). Además, su característica de forma y función, es similar a la de los demás OPV, pues presentan una forma ovoide tipo ladrillo y recubierto por una lipoproteína (1,19). Es de cadena doble (ADN), con presencia de enzimas en su núcleo y envuelto por una capa externa (28). Los MPXV son liberados por lisis celular mediante interacción con la actina, haciendo que la diseminación en el organismo sea rápida y extendida (11,22). La morfología del virus y los cambios que produce en las células del huésped infectado, genera que la capa celular interna del virus conduzca el material genético del MPXV hacia su capa celular externa, donde se fusiona y adhiere a la membrana plasmática celular y provoca la propagación de célula a célula (25,27).

Por esta razón, urge la necesidad de hacer notar que la etiología de la VS está bien identificada; empero es necesario continuar los estudios para evaluar

los mecanismos de adaptación que hace que el MPXV siga en circulación en la naturaleza, se propague y se transmita entre los humanos, tal como se está observando en el actual brote.

Tomando en cuenta la transmisión, los casos índices de la VS fuera de su zona endémica han sido producto del contacto directo de las personas con animales infectados, siendo los ratones al parecer, el reservorio animal más frecuente para la transmisión del MPXV hacia los humanos (1,22,27). En algunos países africanos se ha identificado la VS como producto de la manipulación de animales salvajes (monos, ratones, ratas gigantes, ardillas, lirones, etc.), o tras el consumo de carne infectada con MPXV (22,23,25). Otras formas de contagio, son el contacto humano-humano o la manipulación de objetos infectados con el MPXV. Las investigaciones evidencian que la VS no se propaga fácilmente entre las personas, una de las razones estaría vinculada a su material genético; pues a diferencia del SARS-CoV-2, un virus de ARN que tiene la capacidad de evolucionar de forma acelerada, limitar la protección específica que brindan las vacunas y resistir a la respuesta inmunológica inicial; el MPXV es un virus de ADN, de evolución lenta y de escasas mutaciones genéticas, lo que le hace más predecible epidemiológica y clínicamente (20,25,28,29). Este comportamiento cíclico “natural” del MPXV debe ser aprovechado por los sistemas sanitarios para diseñar e implementar estrategias que limiten el riesgo de transmisión reservorio-humano y/o humano-humano.

Por otra parte, la piel (laceraciones), el sistema respiratorio (gotículas respiratorias) y las mucosas infectadas (ojo, nariz, boca, ano), son la puerta de entrada para los MPXV; además se ha determinado que la VS se puede transmitir vía transmisión vertical (viruela símica congénita). Sin embargo, a pesar de las varias vías y mecanismos de transmisión, no se han reportado evidencias científicas que indiquen que este virus tenga la capacidad de causar un brote infeccioso sostenido (1,25), lo que da margen de actuación a los sistemas sanitarios para realizar un cerco epidemiológico más efectivo.

Otro elemento que no se debe perder de vista es la propagación secundaria de persona a persona, esta no es muy común, pero suele darse por contacto con ropa o ropa de cama, contacto directo con lesiones cutáneas y mediante la tos o estornudos cuando el infectado presenta exantemas (29,30). Casi todos los infectados muestran lesiones alrededor de los genitales, ano y boca, con una mayor prevalencia entre homosexuales, bisexuales y entre HSH; sin embargo, no se puede afirmar que la VS es de transmisión sexual o que el MPXV -responsable del actual brote- sea una variante de mayor transmisibilidad o virulencia; (21) aunque las personas con pareja homosexual o los HSH son considerados de “alto riesgo” (20,27). Los grupos más vulnerables incluyen a los niños, gestantes, adultos mayores e inmunosuprimidos, quienes son más propensos a desarrollar cuadros graves de VS (1,5,29), y es en estas poblaciones donde se debe centrar las intervenciones de educación y comunicación en salud para prevenirla.

Tomando en cuenta las manifestaciones clínicas, la infección por VS no presenta un cuadro clínico específico, pero si guarda mucha similitud con el virus de la viruela humana. Frecuentemente comienza con fiebre, cefalea, cansancio, astenia intensa, mialgias, sudoración profusa y linfadenopatía [diferencial de la varicela, sarampión o viruela] (1,11,30). Las erupciones cutáneas (similar a una arveja y duración de 8 días) son el signo clínico patognomónico de la VS, aparecen

en promedio 3 días después de reportado el cuadro febril, iniciando en el rostro y extendiéndose hacia otras regiones del cuerpo; (27,31) el proceso eruptivo sigue un ciclo caracterizado por “máculas, pápulas, vesículas, pústulas y costras”; tiene un periodo de incubación de entre 7 y 14 días, con una remisión de 3 semanas pos-infección (32-34). En este sentido, la OMS recomienda a quienes tienen clínica compatible con la VS, buscar ayuda médica, aislamiento domiciliario y evitar el contacto físico con otras personas (1).

Además, entre las complicaciones más frecuentes se han reportado, encefalitis, bronconeumonía, amigdalitis, deshidratación (diarrea, vómito), efectos de la cicatrización epitelial y ocular (daño corneal); en todos los casos la severidad del cuadro clínico, las complicaciones y las secuelas, fueron mayores en las infecciones reportadas en zonas endémicas (África) (35). Al momento, la forma más efectiva de manejar los casos de VS es la farmacoterapia orientada a las manifestaciones clínicas.

Desde el punto de vista diagnóstico, en la actualidad se disponen de cuatro métodos diagnósticos para identificar el MPXV, entre ellos: los genéticos, fenotípicos, inmunológicos y los de microscopia electrónica.

Los métodos genéticos, implican la identificación del material genético del MPXV presente en el huésped, siendo los más comunes las pruebas de PCR y RT-PCR, con mayor especificidad de esta última, convirtiéndole en el método diagnóstico electivo para el tamizaje de MPXV; sin embargo, por su capacidad de contagiar se requiere de la adopción de medidas de bioseguridad de nivel alto durante su procesamiento (33,34). En otros casos es necesario realizar cultivos de MPXV, lo que demanda mayor tiempo y una oportunidad perdida para el inicio de la terapia farmacológica, siendo inapropiado en escenarios donde se requiere rapidez y exactitud diagnóstica (36,37). La secuenciación genética del MPXV, es la prueba “Gold estándar” para caracterizar al virus y otros OPV; (27,38) empero la tecnología empleada en su proceso resulta costosa, lo que podría dificultar que los países de bajos ingresos accedan a sus beneficios (39).

Los métodos fenotípicos más convencionales para identificar los MPXV incluye, valorar el periodo de crecimiento, las características morfológicas del virus, la clínica que se va presentando a medida que se desarrolla la infección, el número, tamaño y color de las colonias, etc. (36,40). Además del cuadro clínico que presenta el individuo se requiere de pruebas bioquímicas para un diagnóstico más específico, dado que la valoración clínica reporta 95% de sensibilidad y tan solo 17% de especificidad en el diagnóstico (34,37).

Los métodos inmunológicos específicos para determinar infección por MPXV son casi inexistentes; sin embargo, las pruebas que detectan anticuerpos humorales del tipo IgG e IgM empleadas para el diagnóstico de infección por OPV es indicativo de exposición probable a MPXV, en especial en zonas endémicas a MPXV. Se ha determinado que los antígenos marcadores de infección por OPV y la actividad de los linfocitos T se incrementan en las primeras horas pos-infección; ergo los anticuerpos IgM son más evidentes hacia el quinto día de aparición del exantema, en tanto, las IgG son más marcadas a partir del octavo día pos-infección (40-42).

Los estudios demuestran que los anticuerpos IgM e IgG se observan en individuos con historial de vacunación anti viruela humana, pero aún no se comprueba fehacientemente su especificidad para MPXV (42-44). Marcadores

humorales IgM positivos, indicarían una exposición reciente a OPV, ya sea por vacunación o por infección que no ha sido tratada -asintomáticos o casos leves-; en tanto, la presencia de anticuerpos IgG positivos revela una exposición previa a OPV -vacuna o espontánea- (40). Por tanto, la determinación de anticuerpos para OPV, ayudarían a poner en acción intervenciones que impidan la propagación del MPXV (aislamiento de casos, seguimiento de contactos, testeo masivo, medidas de bioseguridad, etc.). En este punto existe la necesidad de desarrollar estudios que lleven al diseño de pruebas diagnósticas específicas, efectivas y de bajo costo.

Finalmente, en el método de electrones el MPXV se observa de forma ovalada, tipo ladrillo, soma lateralizado, núcleo céntrico y de 250 nm promedio; este método no tiene alta especificidad, dado que el MPXV no se puede diferenciar del resto de OPV, empero su morfología puede evidenciar su pertenencia al conjunto de los PXV (30,45). Es un método complejo y costoso, por lo que podría representar limitaciones en su uso.

En este punto, se sugiere que es necesario tener presente el diagnóstico diferencial de la enfermedad símica con otras enfermedades exantemáticas como: “viruela, varicela, sarampión, infecciones bacterianas de la piel, sífilis o alergia medicamentosa”; además de identificar los problemas linfáticos que se presentan durante la fase prodrómica, ayudando a discernir entre la viruela humana y la símica (40,41). Asimismo, refiere que los frotis para cultivo obtenidos de las lesiones cutáneas tienen mayor especificidad que las pruebas de sangre o suero, y que el diagnóstico final debe establecerse solo mediante exámenes de laboratorio, siendo necesario tener en cuenta la fase por la que cursa la infección (1).

Respecto a la vacunación, se ha evidenciado que la vacuna anti viruela humana brinda protección frente al MPXV. Los reportes indican que 9 de cada 10 infectados con MPXV son individuos que no han sido vacunados contra la viruela humana y que nacieron después de 1980, año en que se declaró de manera oficial la erradicación de la viruela (42). Estudios demostraron que, 8 de cada 10 personas que fueron vacunadas contra la viruela humana (vaccinia) presentaron una protección específica para MPXV de hasta el 85% (30,44,45).

Es de saber que en el brote de MPXV del 2003 en EE.UU., se utilizó una vacuna anti viruela humana (ACAM2000™) (38,39), que produjo una reducción del cuadro clínico, pero no prevenía la VS, sin embargo, no se encuentra en el mercado por falta de estudios sobre su efecto en caso de inmunosupresión y valoración de riesgo- beneficio (42). Además, la “Agencia Europea de Medicamentos” tiene autorizada la utilización de una vacuna contra la viruela humana y VS, pero solo en caso de que el individuo presente elevado riesgo de infección por MPXV (46,47). A la fecha ninguna vacuna ha sido autorizada para ser empleada en forma masiva, por lo que aún queda demostrar su eficacia contra MPXV en la población en general (30,42,44,48) y desarrollar otras más específicas (49-51).

El tratamiento antiviral está en función a la respuesta inmunológica del individuo que es diversa (43,46), pero no completamente definida, pues se cree que las células naturales killer (NK) cumplen su rol inmunológico al atacar a las células infectadas por el MPXV a través de la liberación de citoquinas que regulan la función de las células T, manteniendo activada la función destructora de las NK y modulando la respuesta antiinflamatoria en los lugares inflamados

(35,52-54); así el mecanismo de propagación se inicia una vez el MPXV ingresa en el torrente sanguíneo interfiriendo en el transporte intracelular, bloqueando la respuesta antiviral de los linfocitos y protegiendo al virus reservorio de la vigilancia inmunológica del huésped. (53,55,56). Por esta razón, el tratamiento antiviral busca interferir el proceso de infección.

En la actualidad, se han probado diversos antivirales para combatir el MPXV, utilizando para ello estudios *in vitro* o ensayos clínicos en animales y humanos; entre ellos, el Tecovirimat en animales que demostró ser eficaz en el control de la infección, gracias a su mecanismo de bloquear la salida del MPXV de la célula infectada; mientras que en humanos se observó seguridad y tolerancia, sin embargo, no hay evidencia científica sólida para dar por sentado su eficacia para tratar casos de MPXV (32,33,42,45). Los estudios con antivirales de Wogu, et al., (57) y Delaune et al., (58) realizados *in vitro*, probaron su eficacia al inhibir la liberación de ADN del MPXV; en tanto, el estudio de Merchlinsky, et al. (59), evidenció que un antiviral probado en humanos reducía el crecimiento del MPXV fuera de las células, y que el NIOCH-14 era un potencial antiviral debido a su capacidad antivírica comprobada en humanos.

Otros antivirales que podrían ayudar en el tratamiento de la infección por MPXV incluyen los fármacos que inhiben la transcriptasa (efavirenz, estavudina y zidovudina), proteasa (saquinavir, ritonavir y nelfinavir), polimerasa (aciclovir, brovavir, lobucavir, cidofovir, adefovir, etc.) y deshidrogenasa (Ribavirin y tiazofurin) del MPXV, considerando para ello su actividad vírica y la cualidad mostrada para evitar su replicación (57). Aún no se reporta un tratamiento específico y eficaz contra la VS, pero la terapéutica incluye intervenciones de soporte y manejo del cuadro sintomático, (28,60) dejando abierta la posibilidad a la no identificación oportuna de los individuos asintomáticos, que se podrían convertir en vehículos efectivos para diseminar el MPXV (59,61,62). Por tanto, se requiere de vacunas y medicamentos efectivos y seguros para evitar brotes y diseminación de la enfermedad de humano a humano.

CONCLUSIONES

Se tiene claro que el actual brote de la VS, llama a reconsiderar el trabajo científico y tecnológico para buscar soluciones efectivas al problema, más aún cuando hay una gran parte de la población que no se encuentra vacuna contra la viruela humana, lo que ha causado una pérdida de la inmunidad colectiva tras la decisión de la OMS (1980) de suspender la vacunación, debido a los múltiples casos que presentaron efectos adversos a la vacunación (cardíacos, necrosis cutánea y encefalitis, etc.). Además, distintos estudios han venido advirtiendo desde hace algunos años sobre, el peligro de rebrotes de infecciones por OPV, los posibles brotes de VS, el riesgo que podría generar una propagación de la enfermedad a escala global y la necesidad de desarrollar vacunas contra la VS.

Se identificó que, la inmunidad colectiva alcanzada durante la vacunación contra la viruela humana se ha reducido, ello ha contribuido en el aumento de casos y expansión de la VS, este hecho se corrobora con la relación existente entre el año en que se dejó de vacunar y la edad de los infectados con el MPXV. El incremento de la transmisión de humano a humano puede significar estar frente a un brote que podría poner en peligro al entorno familiar y a quienes

brindan el cuidado de salud. Los homosexuales, bisexuales y hombres que tienen sexo con hombres son considerados de alto riesgo. Además, el hecho de haberse detectado que la VS se presenta en personas sin conexión aparente entre sí, sugiere que el virus podría haberse propagado en silencio, un hecho que debe llamar la atención a la comunidad científica y sanitaria. Las erupciones cutáneas son el signo patognomónico durante la valoración clínica, en tanto, la linfadenopatía lo diferencia de la viruela, sarampión y varicela. La vacunación contra la viruela humana y el desarrollo de vacunas específicas para el MPXV constituirían la mejor manera de contener los brotes y el resurgimiento del virus.

Finalmente, tomar las medidas preventivas necesarias para evitar su propagación, mayor investigación sobre el comportamiento epidemiológico del virus, empoderar a la población sobre modos de prevención y contagio, y mantener el sistema sanitario bajo alerta permanente ante casos sospechosos, garantizará que esta u otras enfermedades similares no se conviertan en la causante de la próxima pandemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Viruela símica. Ginebra, Suiza: OMS; 2022 [citado 16 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
2. BMJ. Se confirman siete casos de viruela del simio en Inglaterra. BMJ; mayo 2022 [citado 2023 16 de enero]. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1239>
3. BMJ. Viruela del mono: ¿Qué sabemos sobre los brotes en Europa y América del Norte? BMJ; mayo 2022 [citado 2023 16 de enero]. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1274>
4. UK Health Security Agency. Monkeypox cases confirmed in England – latest updates. London: UKHSA; 2022 [citado 2023 27 de enero]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-cases-confirmed-in-england-latest-updates>
5. Centers for Disease Control and Prevention. CDC and Health Partners Responding to Monkeypox Case in the USA: Case identified after monkeypox clusters in several other countries. Estados Unidos: CDC; 2022 [citado 2023 12 de enero]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0518-monkeypox-case.html>
6. UK Health Security Agency. Monkeypox: background information: The epidemiology, symptoms, diagnosis and management of monkeypox virus infections. London: UKHSA; 2022 [citado 2023 16 de enero]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Monkeypox cases reported in UK and Portugal. ECDC; 2022 [citado 2023 17 de enero]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/monkeypox-cases-reported-uk-and-portugal>
8. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses*. 2020; 12(11): e1257. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167496/>
9. Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, Kisalu N, Lee MS, Koroleva G. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of

- the Congo. *Emergent Infectious Diseases*. 2014; 20(2):232-239. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457084/>
10. Moore M, Zahra F. *Viruela del mono*. StatPearls. Treasure Island (FL): febrero 2022 [citado 16 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574519/>
 11. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Frontiers In Public Health*. 2018; 6(Art.241). pp12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131633/>
 12. Nguyen PY, Ajisegiri WS, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Reemergence of Human Monkeypox and Declining Population Immunity in the Context of Urbanization, Nigeria, 2017–2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2021; 27(4):1007-1014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007331/>
 13. Mwamba DK, Kebela BI, Shongo RL, Pukuta E, Kayembe NJM. Profil épidémiologique du monkeypox en RDC, 2010-2014. *Ann African Med*. 2014; 8(1):1855-1860. Disponible en: <https://anafrimed.net/profilepidemiologique-du-monkeypox-en-rdc-2010-2014-monkeypox-in-drcepidemiological-profile-2010-2014/>
 14. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 4(1):pp-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
 15. Vandembroucke J, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Epidemiology*. 2007; 18(6):805-835. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18049195/>
 16. Sandelowski M, Barroso J. Reading Qualitative Studies. *Int J Qual Methods*. 2002; 1(1):15-30. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F160940690200100107>
 17. Aguayo JL, Flores B, Soria V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir. Esp*. 2014; 92(2):82-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
 18. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(2):e0010141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8870502/>
 19. Oladoye MJ. Monkeypox: A Neglected Viral Zoonotic Disease. *European Journal of Medical and Educational Technologies*. 2021; 14(2): em2108. DOI: <https://doi.org/10.30935/ejmet/10911>
 20. Nature. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. *Springer Nature*; 2022 [citado 16 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-01421-8>
 21. Global Virus Network. Monkeypox. Baltimore, USA: GVN; 2022 [citado 16 Jun 2022]. Disponible en: <https://gvn.org/monkeypox/>
 22. Radonic A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-Hymann E, Schuenadel L, Kurth A, et al. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(6):1009-1011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036778/>
 23. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Monkeypox in the United States. Atlanta, Estados

- Unidos: CDC y NCEZID - Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP); 2022 [citado 2023 28 de enero]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html>
24. Ministerio da Saude - República Portuguesa. Lisboa: DGS; 2022 [citado 16 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.advantageja.eu/index.php/es/about-us-2/partner-es/21-page/211-ministerio-da-saude-republica-portuguesa-dgs-es>
 25. Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox. Atlanta, Estados Unidos: CDC; 2022 [citado 2023 28 de enero]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>
 26. Ministerio de Salud. Salud informa acerca de un caso sospechoso de viruela símica. Buenos Aires: Argentina; 2022 [citado 2023 30 de enero]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-informa-acerca-de-un-caso-sospechoso-de-viruela-simica>
 27. Walsh D. Poxviruses: deslizamiento y deslizamiento a través de la transcripción y traducción. *Patog de PLoS*. 2017; 13(11): e1006634. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145493/>
 28. Fenner F, Wittek R, Dumbell KR. Orthopoxviruses. *Biodefense Res. Methodol. Anim. Model. Second Ed.* 2012:255–270. DOI: <https://doi.org/10.1201/b11523>
 29. Faye O, Pratt CB, Faye M, et al. Genomic characterisation of human monkeypox virus in Nigeria. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(3):246. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30043-4)
 30. Nasir IA, Dangana A, Ojeamiren I, Emeribe AU. Reminiscing the recent incidence of monkeypox in Nigeria: Its ecologic-epidemiology and literature review. *Port Harcourt Med. J.* 2018; 12(1):1-9. Disponible en: <https://www.phmj.org/article.asp?issn=0795-3038;year=2018;volume=12;issue=1;spage=1;epage=9;aulast=Nasir>
 31. Centers for Disease Control and Prevention. Signs and Symptoms. Atlanta, Estados Unidos: CDC; 2022 [citado 2023 30 de enero]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/symptoms.html>
 32. Kabuga AI, El Zowalaty ME. A review of the monkeypox virus and a recent outbreak of skin rash disease in Nigeria. *J. Med. Virol.* 2019 ;91(4):533-540. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25348>
 33. Fowotade A, Fasuyi TO, Bakare RA. Re-emergence of monkeypox in Nigeria: A cause for concern and public enlightenment. *Afr. J. Clin. Exp. Microbiol.* 2018 ;19(4):307-313. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajcem/article/view/175945>
 34. Osadebe L, Hughes CM, Shongo-Lushima R, Kabamba J, Nguete B, Malekani J, et al. Enhancing case definitions for surveillance of human monkeypox in the Democratic Republic of Congo. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017, 11(9): e0005857. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005857>
 35. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(2):260-267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158414/>
 36. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu YJ., et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: A clinical and epidemiological report. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19(8):872-879. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30294-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30294-4)
 37. Orba Y, Sasaki M, Yamaguchi H, Ishii A, Thomas Y, Ogawa H, et al. Orthopoxvirus infection among wildlife in Zambia. *Gen. Virol.* 2015; 96(Pt-2): 390-394. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319753/>

38. Radonic A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-hymann E, Schuenadel L, Kurth A, et al. Fatal Monkeypox in Wild-Living Sooty Mangabey, Côte Ivoire, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(6): 1009-1011. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/13-1329_article
39. Cohen-gihon I, Israeli O, Shifman O, Erez N, Melamed S, Paran N, et al. Identification and Whole-Genome Sequencing of a Monkeypox. *Microbiol. Resour. Announc.* 2020; 9(10): e01524-19. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MRA.01524-19>
40. Beer EM, Bhargavi Rao V. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13(10): e0007791. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618206/>
41. Sadeuh-Mba SA, Yonga MG, Els M, Batejat C, Eyangoh S, Caro V, et al. Monkeypox virus phylogenetic similarities between a human case detected in Cameroon in 2018 and the 2017-2018 outbreak in Nigeria. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 69:8-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.01.006>
42. Brown K, Leggat PA. Human monkeypox: Current state of knowledge and implications for the future. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2016; 1(1): pp.13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2414-6366/1/1/8>
43. Wilson ME, Hughes JM, McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(2):260-267. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit703>
44. Petersen E, Abubakar I, Ihekweazu C, Heymann D, Ntoumi F, Blumberg L, et al. Monkeypox—Enhancing public health preparedness for an emerging lethal human zoonotic epidemic threat in the wake of the smallpox post-eradication era. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 78:78-84. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(18\)34587-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(18)34587-9/fulltext)
45. Risi G.F. Orthopoxviruses. In *Nebraska Isolation and Quarantine Manual*; Theodore J, Mark C, Kortepeter G, Christopher J, Kratochvil JVL., Eds.; University of Nebraska Medical Center: Omaha: USA, 2019. pp.125-138.
46. Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney D, Guarnizo JT, Beigi RH, et al. Clinical Guidance for Smallpox Vaccine Use in a Postevent Vaccination Program. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-02):1-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695372/>
47. Petersen BW, Kabamba J, Mccollum AM, Lushima RS, Wemakoy EO, Jacques J, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antivir. Res.* 2018; 162:171-177. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445121/>
48. Ihekweazu C, Yinka-Ogunleye A, Lule S, Ibrahim A. Importance of epidemiological research of monkeypox: ¿Is incidence increasing? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2020; 18(5):389-392. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1735361>
49. Shchelkunov SN, Shchelkunova GA. We should be prepared to smallpox re-emergence. *Vopr Virusol.* 2019; 64(5):206-214. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167685/>
50. Adalja A, Inglesby T. A Novel International Monkeypox Outbreak. *Ann Intern Med.* 2022; 24(5):1-2. Epub ahead of print. DOI: <https://doi.org/10.7326/M22-1581>
51. Nakoune E, Olliaro P. Waking up to monkeypox. *BMJ.* 2022 16 Jun; 377:o1321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613732/>

52. Townsend MB, Keckler MS, Patel N, Davies DH, Felgner P, Damon IK, et al. Humoral Immunity to Smallpox Vaccines and Monkeypox Virus Challenge: Proteomic Assessment and Clinical Correlations. *J. Virol.* 2013; 87(2):900-911. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.02089-12>
53. Americo JL, Sood CL, Cotter CA, Vogel JL, Kristie TM, Moss B, et al. Susceptibility of the wild-derived inbred CAST/Ei mouse to infection by orthopoxviruses analyzed by live bioluminescence imaging. *Virology.* 2015; 449:120-132. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418545/>
54. Earl PL, Americo JL, Moss B. Natural killer cells expanded in vivo or ex vivo with IL-15 overcomes the inherent susceptibility of CAST mice to lethal infection with orthopoxviruses. *PLoS Pathog.* 2020; 16(4): e1008505 Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008505>
55. Song H, Josleyn N, Janosko K, Skinner J, Reeves, RK, Cohen M, et al. Monkeypox Virus Infection of Rhesus Macaques Induces Massive Expansion of Natural Killer Cells but Suppresses Natural Killer Cell Functions. *PLoS ONE.* 2013; 8(10):e77804. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077804>
56. DuShane JK, Maginnis MS. Human DNA virus exploitation of the MAPK-ERK cascade. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20. e3427. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336840/>
57. Wogu JO, Chukwu CO, Orekyeh ESS, Nwankiti CO, Okoye-Ugwu S. Assessment of media reportage of monkeypox in southern Nigeria. *Medicine (Baltim.)* 2020; 99(5): e17985. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017985>
58. Delaune D, Iseni F. Drug development against smallpox: Present and future. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(4): e01683-19. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01683-19>
59. Merchlinsky M, Albright A, Olson V, Schiltz H, Merkeley T, Hughes C, et al. The development and approval of tecovirovat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antivir. Res.* 2019; 168(1):168-174. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181284/>
60. Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG, Briand S, et al. Emergence of Monkeypox—West and Central Africa, 1970-2017. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2018; 67(10): 306-310. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6710a5.htm?s_cid=mm6710a5_w
61. Okareh OT, Morakinyo OM. Monkeypox in Nigeria: A case report of re-emerged disease outbreak. *J. Microbiol. Exp.* 2018; 6(2):89-91. DOI: <https://doi.org/10.15406/jmen.2018.06.00193>
62. Shchelkunov SN. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. *PLoS Pathog.* 2013; 9(12): e1003756. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24339772/>