

Revisión de Tema

VIRUELA SÍMICA EN HUMANOS: ACTUALIZACIÓN

Diego Gerardo Prado-Molina¹; Juan Santiago Serna-Trejos²; Esteban Agudelo-Quintero³;
Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano⁴; Lauren Karina Flores-Álvarez⁵;
Valentina Correa Martínez⁶; Luis Felipe Cortez Sanabria⁷; Juan Pablo Rojas-Hernández⁸

1. Médico, Magíster en epidemiología, Universidad Libre, Cali-Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5402-8856>
2. Médico, Magíster en epidemiología, doctorado en salud pública, Universidad Libre, Cali-Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>
3. Médico, Magíster en epidemiología, Universidad Libre, Cali-Colombia; Residente de neurología clínica, Universidad CES, Medellín-Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8801-9982>
4. Médico asistencial unidad de cuidado intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali-Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>
5. Médico asistencial unidad de control prenatal, Hospital Carlos Holmes Trujillo, Cali-Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-0411-1915>
6. Médico del área de urgencias, Hospital Vicente Ferrer, Andalucía-Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1538-4495>
7. Médico en servicio social obligatorio, Hospital Carlos Holmes Trujillo, Cali-Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-7735-1496>
8. Médico infectólogo pediatra, Magíster en epidemiología, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali-Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4704-2171>

RESUMEN

Introducción: La viruela símica supone una enfermedad zoonótica viral identificada por primera vez en 1970 en humanos, cuya incidencia ha aumentado desde el año 2022 alcanzando 86.601 casos confirmados, reportados al 20 de marzo del 2023; llegando a países no endémicos. Se ha relacionado con síntomas como fiebre, erupción cutánea, y adenomegalias. Su mortalidad es baja, pero puede ocasionar un amplio espectro de complicaciones que afectan la calidad de vida. **Objetivo:** Presentar una revisión narrativa de los aspectos más relevantes de viruela símica en humanos con relación a datos epidemiológicos, fisiopatológicos, abordaje diagnóstico y terapéutico, además de pronóstico y rehabilitación. **Métodos:** Revisión narrativa no sistemática de los artículos más relevantes sobre viruela símica en humanos en las bases de datos de Medline, ClinicalKey, UpToDate, Scopus, Embase, Google Scholar, Pubmed. **Resultados:** La viruela símica puede provocar un espectro de síntomas en el ser humano, desde lesiones cutáneas localizadas benignas, hasta síntomas sistémicos graves, incluso la muerte. Su inusual distribución geográfica en el último año supone una infección que pone a prueba los sistemas de salud en el mundo. **Conclusiones:** Es fundamental conocer los aspectos más relevantes con relación a viruela símica cuyo comportamiento y distribución están cambiando constantemente, para reducir el impacto en salud pública.

Palabras clave: Viruela símica; enfermedad Zoonótica Viral; calidad de vida.

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.633>

Recibido: 29/12/2022

Aceptado: 10/02/2023

Correspondencia: epsteinbarr634@gmail.com

HUMAN MONKEYPOX: UPDATE

ABSTRACT

Introduction: Monkeypox is a viral zoonotic disease identified for the first time in 1970 in humans, whose incidence has been increased in the year 2022 reaching 86,601 confirmed cases, which have been reported up to 20 of March 2023, reaching non-endemic countries. It has been linked to symptoms such as fever, rash, and adenomegaly. Its mortality is low, but it can cause a wide spectrum of complications that influence the quality of life. **Objective:** To present a narrative review of the most relevant aspects of monkeypox in humans relating to epidemiological and physiopathological data, diagnostic and therapeutic approach, as well as prognosis and rehabilitation. **Methods:** Non-systematic narrative review of the most relevant articles on monkeypox in humans in the Medline, ClinicalKey, UpToDate, Scopus, Embase, Google Scholar, Pubmed databases. **Results:** Monkeypox can cause a diversity of symptoms in humans, ranging from benign localized skin lesions to severe systemic symptoms, including death. Its unusual geographical distribution in the last year represents an infection that is testing health systems around the world. **Conclusions:** It is essential to know the most relevant aspects in relation to monkeypox whose behavior and distribution are constantly changing in order to reduce the impact on public health. **Keywords:** Monkeypox; zoonotic viral disease; quality of life.

INTRODUCCIÓN

La viruela símica (VS) es una enfermedad viral capaz de provocar síntomas en el ser humano, desde lesiones cutáneas localizadas benignas hasta síntomas sistémicos graves. Es causada por un virus ADN bicatenario del género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae* y subfamilia *Chordopoxvirinae* de tropismo zoonótico siendo el ser humano un huésped accidental. Se han identificado dos clados del virus. El clado 1 es responsable de la enfermedad en la cuenca del Congo (África central) con un reporte de mortalidad del 1 al 10%. El clado 2 corresponde al aislado en África Occidental, con un reporte de mortalidad menor al 3%. Con la nueva distribución geográfica por fuera de África se está evaluando la necesidad de nombrar un clado 3 como grupo de variantes de amplia circulación durante la actual epidemia mundial (1-5).

Fue descrita como una enfermedad exantemática en primates cautivos, en Copenhague, en 1958, de ahí el nombre de monkeypox o viruela símica. Más adelante se identificó a otros animales como reservorios del virus. Se detectó por primera vez en humanos en 1970

en la República Democrática del Congo. Hacia 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) demostró que es una enfermedad zoonótica con una larga lista de huéspedes potenciales del virus, principalmente roedores. Desde esta fecha la enfermedad había tenido una distribución geográfica reducida ocasionando frecuentemente brotes en África central y occidental con mayor número de casos en República democrática del Congo. Desde entonces se habían identificado brotes aislados fuera de África en países como Estados Unidos, Israel, Singapur (1,6-8).

El reservorio natural del Virus de la viruela símica (VVS) es desconocido. El VVS ha sido aislado en primates y distintos roedores incluyendo ardillas de cuerda, ardillas de árbol, ratas gambianas, lirones entre otros. La transmisión puede ocurrir al entrar en contacto directo con un humano o un animal infectado o material contaminado por el virus como ropa o toallas (fómites). El virus puede ingresar al organismo a través de lesiones en la piel, contacto directo con mucosas tales como conjuntiva, tracto respiratorio, nariz, boca o genitales, contacto con lesiones en la piel de un infectado, gotitas respiratorias, aerosoles,

fluidos corporales. Ha sido detectado el virus en semen de personas infectadas. También se ha demostrado la transmisión intrauterina, y la transmisión entre madre e hijo por contacto directo (9–12).

La infección por VVS se puede clasificar como sistémica o localizada. Los síntomas más frecuentes son fiebre, erupción cutánea, y adenomegalias. Las complicaciones observadas durante el brote de 2022 incluyen la evolución de lesiones genitales, perianales o faciales con infección bacteriana superpuesta que requiere tratamiento con antibióticos. Además, se puede presentar obstrucción intestinal, edema prepucial, parafimosis, bronconeumonía, sepsis, miocarditis, infección de la córnea con pérdida de visión, encefalitis, epiglotitis, linfadenopatía grave que puede ser necrosante u obstructiva y perforación de la pared rectal, entre otros. La tasa de letalidad ha sido alrededor del 3 – 6% (1,13,14).

EPIDEMIOLOGÍA

El brote actual de viruela símica tiene un patrón de distribución geográfica mucho mayor que brotes anteriores que estaban más localizados en áreas endémicas y comunidades de bajos recursos. El primer caso se confirmó en Reino Unido en mayo del 2022. Luego se identificaron otros casos vinculados a este y otros no vinculados sin antecedente de viajes a países donde la viruela del simio es endémica. Se fueron detectando casos en Estados Unidos, Portugal y otros países donde no era endémica la circulación del virus. Dada la distribución geográfica inusual de los casos, la OMS y otras instituciones de salud pública dieron la alerta el 16 de mayo de 2022 (3).

El brote ha ido creciendo cada vez más hasta llegar a países de América Latina, Norte América, Europa, y Reino Unido. Desde el 13 de mayo de 2022 se notifican casos y cadenas sostenidas de transmisión en países sin vínculos epidemiológicos directos o inmediatos con áreas de África occidental o central. Hasta el 20 de marzo del 2023 la OMS ha reportado 86.601 casos confirmados, 112 muertes, con una distribución geográfica de 110 países involucrados. Los 10 países más

afectados en esta misma fecha son: Estados Unidos con 30,048 casos, Brasil con 10,878 casos, España con 7.546 casos, Francia con 4.128 casos, Colombia 4,088, México con 3,928 casos, Perú con 3,776 casos, Reino Unido con 3.738 casos, Alemania con 3.692 casos, y Canadá con 1.460 casos. Juntos, estos países representan el 84,7% de los casos notificados a nivel mundial. Tabla 1 (15).

TABLA 1: TOTAL DE CASOS DE VIRUELA SÍMICA POR REGIONES DESDE ENERO HASTA EL 20 DE MARZO DEL 2023

	CASOS CONFIRMADOS	MUERTES
Región de las Américas	58,897	86
Región Europea	25,852	6
Región Africana	1,448	18
Región del Pacífico Occidental	280	0
Región del Mediterráneo Oriental	83	1
Región de Asia Sudoriental	41	1
Total	86,601	112

Fuente: Modificada de la OMS. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/(16)

El brote actual representa nuevos enfoques a tener en cuenta como los aspectos biológicos del virus, y/o cambios en el comportamiento humano; estos cambios pueden deberse a disminución de la inmunidad frente al virus, medidas laxas de prevención de la enfermedad, la globalización y los viajes internacionales, y las interacciones sexuales asociadas con grandes reuniones. Se ha visto principalmente afectada la población de hombres homosexuales o bisexuales, lo que sugiere que la transmisión sexual es potencialmente la vía más importante de transmisión. Esto ha sido respaldado por diversos estudios que describen lesiones primarias en las mucosas genital, anal y oral, que pueden representar el sitio de inoculación. La concomitancia con otras infecciones de transmisión sexual, y la presencia del ADN del virus en el líquido seminal de infectados, esta última podría deberse a la replicación genital local, la difusión pasiva a través de la orina, la sangre o las lesiones genitales (10,17–19). Sin embargo, el mecanismo exacto de este evento sigue siendo controvertido en la literatura. Aún falta evidencia por investigar si el semen es capaz de transmitir la infección (10,18,19).

FISIOPATOLOGÍA

VVS es un virus citoplásmico envuelto de 200 a 250 nm de tamaño que se une al glucosaminoglicano para entrar en las células huésped. La parte central del genoma contiene genes implicados en funciones como la transcripción y el ensamblaje del virus, mientras que los situados en los extremos están implicados en las interacciones virus-huésped. Debido a su gran tamaño, se le dificulta el ingreso al huésped y la replicación propia. Los *orthopoxvirus* están equipados con un conjunto de moléculas codificadas por genes que actúan como moduladores al dirigirse contra componentes del sistema inmunitario del huésped. Las proteínas intracelulares se clasifican en “virotransducer”, que interfieren con la capacidad de la célula para responder a la infección, el estallido oxidativo y las vías apoptóticas. Las proteínas “virostealth” realizan una regulación negativa de las moléculas de reconocimiento inmunitario, como el complejo principal de histocompatibilidad de clase 1 (MHC 1) y células CD+4. Las proteínas extracelulares se clasifican en “viroreceptors” que son glicoproteínas de la superficie celular que se unen competitivamente a las citocinas y quimiocinas del huésped alterando sus funciones. También están las proteínas “virokiners” que imitan las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento del hospedador y así promueven respuestas apropiadas para la replicación y propagación viral (20).

El VVS entra en contacto con el huésped a través de mucosas, piel, o vías respiratorias. Comienza su replicación local y luego su diseminación linfática provocando la viremia primaria y llegando así al sistema reticuloendotelial. La multiplicación del virus en estos órganos causa la viremia secundaria, que suele acompañarse de fiebre. El virus invade la piel, produciendo el exantema pustuloso característico. En el huésped se activa la respuesta innata temprana implicando el sistema de complemento, las células proinflamatorias, el interferón, y los linfocitos citolíticos naturales (NK); los anticuerpos específicos para *poxvirus* son componentes posteriores de la respuesta humoral y los linfocitos citotóxicos específicos para

poxvirus intervienen en la respuesta celular para eliminar la infección (6,20,21).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La VS se constituye como una entidad infectocontagiosa, con un periodo de incubación de 10–14 días, con un periodo prodrómico de 2 días de evolución comprendida por la aparición de síntomas como fiebre y malestar general previas al desarrollo de las primeras manifestaciones cutáneas como erupción (22,23). Este periodo inicial de síntomas suele ir acompañado de linfadenopatías unilaterales y/o bilaterales, generalmente comprometiendo ganglios de la zona submandibular, cervical, retroauricular, inguinal y axilar. Las manifestaciones cutáneas son erupciones generalizadas de aspecto maculopapular de 3 mm de diámetro que pueden alcanzar un promedio de 10 a 150 lesiones a lo largo de 4 semanas, su extensión comúnmente generalizada en todo el cuerpo se acompaña de diversos estadios de aparición abarcando fases papulares, vesiculares, pustulosas, hasta progresar a estadios de formación costrosa (24–27). La pigmentación puede variar desde estados de hiperpigmentación a estados de hipopigmentación asociados a estados avanzados de descamación. (28,29) La extensión de las lesiones cutáneas suelen alcanzar otros lugares como cavidad oral, generando en el paciente trastornos en la deglución y fonación, sin mencionar la predisposición a sobreinfección bacteriana (30,31).

COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones documentadas en esta epidemia se encuentran: obstrucción intestinal, edema prepucial, parafimosis, bronconeumonía, sepsis, miocarditis, infección de la córnea con pérdida de visión, encefalitis, miocarditis, epiglotitis, linfadenopatía grave que puede ser necrosante u obstructiva y perforación de la pared rectal, pústulas hemorrágicas, lesiones ulceradas o necróticas (1,13,14,19,32,33).

En Una revisión sistemática que pretendía abordar las características clínicas, hospitalización y muertes

asociadas a la VS, la erupción cutánea se asoció en un 93%; fiebre (72%); prurito (65%); Linfadenopatías (62%). El 35% de los pacientes incluidos en esta revisión fueron hospitalizados y un 4% obtuvieron resultados fatales. Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron hospitalización (65%), se asociaron a complicaciones relacionadas con infecciones cutáneas bacterianas secundarias, entre otras (34).

Se ha documentado que los niños pequeños, mujeres embarazadas y personas inmunocomprometidas principalmente con infección por VIH avanzada y no controlada, tienen mayor riesgo de infección grave y complicaciones (14,19).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la VS se precede de la realización de múltiples diagnósticos diferenciales como Herpes zoster, enfermedad mano-pie-boca, sarna infectada, sarampión, erupciones por drogas, sífilis secundaria e infección por molusco contagioso (35).

Se pueden emplear diferentes métodos diagnósticos de laboratorios como aislamiento viral, inmunohistoquímica de tejido, diagnóstico molecular, microscopía electrónica y serología. Las pruebas moleculares incluyen la RT-PCR (Reacción de cadena polimerasa en tiempo real); RPA (Amplificación de la polimerasa recombinante); LAMP (Tecnología de amplificación isotérmica mediada por bucle). Estas se ejecutan con muestras obtenidas directamente de lesiones cutáneas, garganta, sangre y orina. Tienen buena sensibilidad y especificidad, pero su costo es alto y disponibilidad baja en el mercado (36,37).

El uso de serología para inmunoglobulinas de tipo IgG e IgM, pueden detectarse mediante agentes inmuoabsorventes (ELISA) después de 5 a 8 días del curso de la infección. Estos métodos de serología son menos sensibles que los métodos de biología molecular mencionados anteriormente, se emplea su uso directamente en muestras de lesiones cutáneas. Algunas entidades estatales emplean para el diagnóstico de la VS raspados de piel, sangre con EDTA, suero y orina, hisopados, nasofaríngeos y orofaríngeo, los cuales se procesan para

PCR específica del género de mayor circulación (en algunos casos el género *Orthopox*), en caso de ser positivas se realizan pruebas confirmatorias específicas (3,36,38).

TRATAMIENTO

Gran parte de los pacientes con VS tiene síntomas leves y presentan una recuperación completa sin ninguna atención médica. Según la OMS, estos pacientes pueden aislarse en casa durante el período infeccioso previo a una evaluación del hogar, y su seguimiento se debe hacer por medio de telemedicina (12). Sin embargo, algunos pacientes podrían requerir hospitalización y cuidados de apoyo debido a ciertos síntomas que requieren rehidratación oral o endovenosa para minimizar las pérdidas gastrointestinales como lo son el vómito y la diarrea, además de aquellos a quien deba darse manejo del dolor (12,30,39).

En cuanto al manejo clínico de las lesiones cutáneas, se recomienda el tratamiento conservador según su etapa, ya que el fin es aliviar los síntomas, acelerar el proceso de curación y prevenir las posibles complicaciones asociadas. Es necesario educar al paciente sobre los cuidados de las lesiones, aconsejar el no rascado de piel, mantener una adecuada higiene de las lesiones para prevenir infecciones secundarias y tener claro los signos de alarma para acudir inmediatamente al servicio médico. No se encuentra indicado el uso empírico o profiláctico de antibióticos (11,22,30).

Dada la limitada oferta de antivirales disponibles, esta terapia está recomendada para aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de presentar o que presentan una enfermedad grave. Tecovirimat es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, sin embargo, ciertos pacientes que presenten enfermedad grave podrían beneficiarse de una terapia dual de tecovirimat y cidofovir (40). Aunque la eficacia de estos agentes aún no ha sido claramente dilucidada en humanos (41-43).

Tecovirimat es el primer antiviral autorizado por la federación de alimentos y medicamentos (FDA) en el año 2018 en Estados Unidos para el tratamiento de viruela en adultos y niños, considerado el tratamiento

de elección en estos casos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proteína VP37 de la envoltura viral, bloqueando la interacción del virus con la célula huésped; esta molécula ha demostrado eficacia *in vitro* e *in vivo* contra los orthopoxvirus (40,41,43,44). A pesar de su limitado uso en humanos, tecovirimat fue registrado en el 2021 por la Agencia de Medicina Europea para el tratamiento de la VS (43,45).

El brincidofovir es un fosfonato de nucleósido lipídico, el cual se absorbe en el intestino delgado y es transportado a través del cuerpo como un fosfolípido, que actúa mediante la inhibición de la ADN polimerasa del virus (43). Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pero también presenta actividad contra virus con doble cadena de ADN, incluyendo los *orthopoxvirus* como el VVS, por lo que en el 2021 fue aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la viruela. (43,46) Se encuentra disponible en comprimidos o suspensión oral para administrar en dos dosis con una semana de diferencia (40,42,47).

Cidofovir está autorizado por la FDA de los Estados Unidos para el tratamiento del citomegalovirus. Se ha demostrado que es efectivo contra la VS en estudios animales, sin embargo, no hay información clínica significativa de su eficacia contra la VS en humanos. El mecanismo de acción incluye la conversión en su metabolito activo, el cidofovir bifosfonato, el cual causa una inhibición selectiva de la síntesis de ADN, suprimiendo la replicación viral (12,40,48).

El manejo médico de esta enfermedad es heterogéneo; los medicamentos aprobados para el tratamiento de la VS son basados en su mayoría en datos *in vitro* y estudios animales, así como la seguridad y tolerabilidad evaluada en voluntarios sanos. Por lo cual, es necesario la realización de ensayos clínicos para definir el tratamiento óptimo de la VS en humanos (43,45).

PREVENCIÓN

La OMS y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomiendan la vacunación preventiva primaria

(profilaxis preexposición) para aquellos individuos con alto riesgo de exposición como personas homosexuales, bisexuales u otros hombres que tienen relaciones con múltiples parejas masculinas, trabajadores sexuales, trabajadores de la salud con riesgo de exposición repetida, personal de laboratorio en contacto directo con el virus y atención en salud que realiza pruebas de diagnóstico (40,41,49). También recomiendan incrementar la educación y conciencia social, vigilancia activa de los casos y exposiciones, diagnóstico temprano, cuarentena para aquellos infectados y expuestos, distancia social y aislamiento, y el acceso a la información de manera abierta para el mundo, son puntos cruciales para minimizar la propagación de cualquier evento de salud pública.(40,50–52)

Hasta el momento hay tres tipos de vacunas disponibles: las no replicantes (Vaccinia Ankara modificado, MVA-BN), las minimamente replicantes (ACAM2000), y replicantes (LC16) (49,53).

La vacuna del virus Vaccinia Ankara modificado (MVA-BN) vendida bajo el nombre de Jynneos (también conocida como Imvamune o Imvanex) en Estados Unidos, es una vacuna viva, no replicante hecha del virus Vaccinia. Esta vacuna tiene un buen perfil de seguridad y puede ser usada en pacientes inmunocomprometidos y con trastornos dermatológicos. Se requieren dos dosis por vía subcutánea, que se administran con 4 semanas de diferencia. Efectos adversos de esta vacuna incluyen cefalea, mialgia, dolor en el sitio de inyección y linfadenopatía que solo dura un par de días posterior a la vacunación (37,51).

La vacuna ACAM2000, es una vacuna contra la viruela con capacidad de replicación. Esta vacuna sólo puede ser usada en pacientes sanos, inmunocompetentes y mujeres no embarazadas con una exposición de riesgo alto. Está asociada con mayores efectos adversos comparada con la del virus Vaccinia Ankara debido a que ACAM2000 requiere una dosis infecciosa en una aguja estéril bifurcada que se penetra en la epidermis de la región deltoidea del brazo unas 15 veces. Este proceso se conoce como escarificación. Después de dos a cinco días de la vacunación, se formará una pápula, convirtiéndose en vesícula después de unos días más.

La vesícula alcanza su tamaño máximo en alrededor de una semana a 10 días, y luego se forma una costra en dos semanas, que luego se cae (40).

Para aquellos que se han expuesto la OMS recomienda vacunación preventiva posterior a la exposición (PEPV) para los contactos de los casos, idealmente dentro de los cuatro días posteriores a la primera exposición (y hasta 14 días en ausencia de síntomas). También recomienda que los programas de vacunación estén respaldados por una vigilancia exhaustiva y rastreo de contactos (49).

CONCLUSIÓN

El VVS es una enfermedad infectocontagiosa de origen viral, y como tal, su comportamiento está constantemente condicionado a cambios, desde la dinámica de contagio, como también su distribución geográfica. Pese a su baja mortalidad, la capacidad para desarrollar síntomas graves que pueden tener impacto en la salud mental y/o psicológica, así como también, su rápida e inusual extensión hacia países donde no era endémica; supone en la actualidad un nuevo reto para los sistemas

de salud que se vienen recuperando de la pandemia previa de covid – 19. Estos cambios, recuerdan que las infecciones virales tienen un comportamiento dinámico que exigen al mundo una mayor atención hacia el mejoramiento continuo de los sistemas de vigilancia y control, prevención y promoción, educación continua de la comunidad, para menguar el impacto que puede significar un brote que como ya lo vivenciamos puede convertirse en una pandemia en nuestra sociedad actual globalizada.

CONFLICTO DE INTERÉS

Se declara en conjunto con todos los autores que no hay conflicto de interés relacionado con el desarrollo del manuscrito.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Se declara en conjunto con todos los autores que la fuente de financiación es propia de cada uno de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 33, No. 4 Dec. 2019, pp 1027-1043. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>
2. Principles for control of non-HCID mpox in the UK: 4 nations consensus statement [Internet]. Gov.uk. 2022 [citado el 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/principles-for-monkeypox-control-in-the-uk-4-nations-consensus-statement>
3. Gessain A, Nakoune E, Yazdanpanah Y. Monkeypox. Hardin CC, editor. *New England Journal of Medicine*, vol. 387, No. 19, Nov. 2022, pp. 1783–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2208860>
4. di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis*, vol. 4, No. 1, Jan. 2004, pp. 15–25. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00856-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00856-9)
5. Morand A, Delaigue S, Morand JJ. Review of poxvirus: emergence of monkeypox. *Med Sante Trop*, vol. 27, No 1, Jan. 2017, pp. 29–39. <https://doi.org/10.1684/mst.2017.0653>
6. Brett W. Petersen y Inger K. Damon. Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariólica), viruela, viruela del mono y viruela bovina. In: Elsevier, editor. *Mandell, Douglas, Bennett Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. Novena edición. España; Dec. 2021, pp. 1809–17. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7448-8_21

7. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis*, vol. 9, No. 7, Jul. 2022, pp. 1-13. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac310>
8. Magnus P von, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, vol. 46, No. 2, Aug. 2009, pp. 156-176. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x>
9. Australian government department of health and age care, Monkeypox Virus Infection CDNA Interim National Guidelines for Public Health Units, Monkeypox CDNA Series of National Guidelines, Sept. 2022, pp. 1-22.
10. Mpox (monkeypox): diagnostic testing [Internet]. Gov.uk. [citado el 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-semen-testing-for-viral-dna>
11. Australian government department of health and age care, Infection Prevention and Control Expert Group – Interim guidance on monkeypox for health workers, Department of Health and Aged Care – Interim guidance on monkeypox for health workers, version 2.0, Oct. 2022, pp. 1-6 <https://www.health.gov.au/resources/publications/iceg-interim-guidance-on-monkeypox-for-health-workers?language=en>
12. Emergency Response. Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [citado el 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>
13. Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, Mukaba T, Wright LL, Formenty P, et al. Endemic Human Monkeypox, Democratic Republic of Congo, *Emerg Infect Dis*. vol. 13, No. 6, Jun. 2004, pp. 934–937. <https://doi.org/10.3201/eid1306.061540>
14. Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Monkeypox: A Review. *Indian J Pediatr*, vol. 89, No. 10, Oct. 2022, pp. 955–960. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04348-0>
15. Mpox (monkeypox) outbreak [Internet]. Who.int. [citado el 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/situations/monkeypox-oubreak-2022>
16. Adams J, Andrews G, Barnes J. Traditional, complementary and integrative medicine: An international reader [Internet]. Adams J, Andrews GJ, Barnes J, Broom A, Magin P, editors. London, England: Red Globe Press; 2012 [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine>
17. Reda A, Sah R, Rodríguez-Morales AJ, Shah J. Viral replication and infectivity of monkeypox through semen. *Lancet Infect Dis*, vol. 22, No. 11, Nov. 2022, pp. 1531–2.
18. Sah R, Abdelaal A, Reda A, Katamesh BE, Manirambona E, Abdelmonem H, et al. Monkeypox and Its Possible Sexual Transmission: Where Are We Now with Its Evidence? *Pathogens*, vol. 11, No. 8, Aug. 2022, pp. 1-10. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080924>
19. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine*, vol. 387, No. 8, Aug. 2022, pp. 679–691. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207323>
20. Kaler J, Hussain A, Flores G, Kheiri S, Desrosiers D. Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus*, vol. 14, No. 7, Jul. 2022, pp. 1-11. <https://doi.org/10.7759/cureus.26531>
21. Lansiaux E, Jain N, Laivacuma S, Reinis A. The virology of human monkeypox virus (hMPXV): A brief overview. *Virus Res*, vol. 322, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198932>
22. Johri N, Kumar D, Nagar P, Maurya A, Vengat M, Jain P. Clinical manifestations of human monkeypox infection and implications for outbreak strategy. *Health Sciences Review*, vol. 5, Dec. 2022, pp. 100055. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100055>
23. Breman JG. Monkeypox: an Emerging Infection for Humans? In: *Emerging Infections 4*. In: Washington, DC, W. M. Scheld, W. A. Craig, and J. M. Hughes, editors. USA: ASM Press; 2014. p. 45–67.
24. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchinsky MJ, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 71, No. 22, Jun. 2022, pp. 734–742. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>
25. Cheema AY, Ogedegbe OJ, Munir M, Alugba G, Ojo TK. Monkeypox: A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, vol. 14, No. 7, Jul. 2022, pp. 1-7. <https://doi.org/10.7759/cureus.26756>

26. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D, Monroe B, et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*, vol. 22, No. 6, Jun. 2016, pp. 1014–1021. <https://doi.org/10.3201/eid2206.150579>
27. Damon IK. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. *Vaccine*, vol. 29, Dec. 2011, pp. 54–59. <https://doi.org/10.3201/10.1016/j.vaccine.2011.04.014>
28. Okyay RA, Bayrak E, Kaya E, Şahin AR, Koçyiğit BF, Avcı A, et al. Another Epidemic in the Shadow of Covid 19 Pandemic: A Review of Monkeypox. *EJMO*, vol. 6, No. 2, May. 2022; pp. 95–99. <https://doi.org/10.3201/10.14744/ejmo.2022.2022>
29. Harris E. What to Know About Monkeypox. *JAMA*, vol. 327, No. 23, Jun. 2022, pp. 2278. <https://doi.org/10.3201/10.1001/jama.2022.9499>
30. Reynolds M, McCollum A, Nguete B, Shongo Lushima R, Petersen B. Improving the Care and Treatment of Monkeypox Patients in Low-Resource Settings: Applying Evidence from Contemporary Biomedical and Smallpox Biodefense Research, *Viruses*, vol. 9, No. 12, Dec. 2017, pp. 380+. <https://doi.org/10.3201/10.3390/v9120380>
31. Patel AR, Romanelli P, Roberts B, Kirsner RS. Herpes simplex virus: a histopathologic study of the depth of herpetic wounds. *Int J Dermatol*, vol. 48, No. 1, Jan. 2009, pp. 36–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03788.x>
32. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M. Human Monkeypox: Clinical Features of 282 Patients. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 156, No. 2, Dec. 2022, pp. 293–298. <https://doi.org/10.1111/10.1093/infdis/156.2.293>
33. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *J Clin Epidemiol*, vol. 67, No. 8, Aug. 2014, pp. 897–903. <https://doi.org/10.1111/10.1016/j.jclinepi.2014.03.003>
34. Benites-Zapata VA, Ulloque-Badaracco JR, Alarcon-Braga EA, Hernandez-Bustamante EA, Mosquera-Rojas MD, Bonilla-Aldana DK, et al. Clinical features, hospitalization and deaths associated with monkeypox: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, vol. 21, No. 1, Aug. 2022, pp. 36+. <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-022-00527-1>
35. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M, Grab B. Human monkeypox: confusion with chickenpox. *Acta Trop*, vol. 45, No. 4, Dec. 2022, pp. 297–307.
36. McCollum AM, Damon IK. Human Monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 58, No. 2, Jan. 2014, pp. 260–7.
37. Cho CT, Wenner HA. Monkeypox virus. *Bacteriol Rev*, vol. 37, No. 1, Dec. 2022, pp. 1–18. <https://doi.org/10.1111/10.1128/br.37.1.1-18.1973>
38. Ministry of Health and Family Welfare government of India. Guidelines for management of monkeypox disease Ministry of Health and Family Welfare government of india. [Citado el 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://main.mohfw.gov.in/diseasealerts-0>
39. Federal Ministry of Health–Nigeria Centre for Disease Control. Monkeypox public health response guidelines, 2019, pp. 1-72.
40. Goyal L, Ajmera K, Pandit R, Pandit T. Prevention and Treatment of Monkeypox: A Step-by-Step Guide for Healthcare Professionals and General Population. *Cureus*, vol. 14, No. 8, Aug. 2022, pp. 1-13. <https://doi.org/10.1111/10.7759/cureus.28230>
41. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*, vol. 82, No. 9, Jun. 2022, pp. 957–63. <https://doi.org/10.1111/10.1007/s40265-022-01742-y>
42. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*, vol. 22, No. 8, Aug. 2022, pp. 1153+. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
43. McCarthy MW. Therapeutic strategies to address monkeypox. *Expert Rev Anti Infect Ther*, vol. 29, No. 10, Oct. 2022, pp. 1249–52. <https://doi.org/10.1111/10.1080/14787210.2022.2113058>
44. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, Honeychurch KM, Long PG, Lovejoy C, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*, vol. 19, No. 3, Mar. 2021, pp. 331–44. <https://doi.org/10.1111/10.1080/14787210.2020.1819791>
45. Nakoune E, Olliaro P. Waking up to monkeypox. *BMJ*, vol. 377, May. 2022, pp. 1321. <https://doi.org/10.1111/10.1136/bmj.o1321>
46. Wold WS, Toth K. New drug on the horizon for treating adenovirus. *Expert Opin Pharmacother*, vol. 16, No. 14, Sep. 2015, pp. 2095+. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1083975>

47. Office of the Commissioner. Search for FDA guidance documents [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>
48. Smee DF. Progress in the Discovery of Compounds Inhibiting Orthopoxviruses in Animal Models. *Antivir Chem Chemother*, vol. 19, No. 3, Jun. 2008, pp. 115–24. <https://doi.org/10.1177/095632020801900302>
49. Emergency Response. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 16 November 2022 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Immunization>
50. Velavan TP, Meyer CG. Monkeypox 2022 outbreak: An update. *Tropical Medicine & International Health*, vol. 27, No. 7, Dec. 2022, pp. 604–605. <https://doi.org/10.1111/tmi.13785>
51. Chang CT, Thum CC, Lim XJ, Chew CC, Rajan P. Monkeypox outbreak: Preventing another episode of stigmatisation. *Tropical Medicine & International Health*, vol. 27, No. 9, Sept. 2022, pp. 754–757. <https://doi.org/10.1111/tmi.13798>
52. Rabiul Islam Md, Hasan M, Rahman MS, Rahman MdA. Monkeypox outbreak – No panic and stigma; Only awareness and preventive measures can halt the pandemic turn of this epidemic infection. *Int J Health Plann Manage*, vol. 37, No. 5, Sep. 2022, pp. 3008+. <https://doi.org/10.1002/hpm.3539>
53. Vaccines, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP) [Internet]. Cdc.gov. 2022 [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines.html>