

Viruela símica, ¿qué debemos de saber?

Ángel Ambrocio, Antonio H.¹ Cortázar Maldonado, Luis A.²
 Mondragón Salinas, Diana L.¹ Vite Velázquez, Xcarelt²
 Bautista Carbajal, Patricia¹ Martínez Rojas, Roberto²
 Villanueva Tolentino, Luis F.¹ Ortega Márquez, Jorge B.²
 Morales Fernández, José A.² Trujillo García, Leopoldo D.²
 Pérez Acosta, Diana M.¹ Valadez González, Yazmín¹
 García León, Miguel L.¹ Vásquez Martínez, Leonardo M.¹
 Navarrete Hernández, Lissete¹ Díaz Ramírez, Jorge B.²
 Frago García, Martha B.¹ Wong Chew, Rosa M.¹

Monkeypox what should we know?

Fecha de aceptación: julio 2022

Resumen

La viruela símica causada por el virus de la viruela símica (MPXV) es inusual fuera de África. Sin embargo, para agosto de 2022 existen al menos 78 países afectados con más de 19 mil casos. Las manifestaciones clínicas son fiebre, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor de garganta, linfadenopatía y lesiones en la piel que van desde máculas y pústulas hasta costras con duración de dos a tres semanas; esta enfermedad es autolimitada. Sin embargo, en el brote actual se han reportado lesiones anogenitales únicas. El diagnóstico es clínico, por laboratorio mediante cultivo viral, inmunohistoquímica, ELISA y PCR. El tratamiento es sintomático. Algunos fármacos aprobados son tecovirimat, cidofovir e inmunoglobulina antivaccinia intravenosa. En Estados Unidos existen dos vacunas autorizadas para prevenir la viruela: ACAM2000 y JYNNEOS. El riesgo para la población mundial se considera moderado. La aparición repentina y la amplia escala geográfica indican que la transmisión de persona a persona está en marcha.

Palabras clave: *viruela símica, epidemia, emergencia internacional*

Abstract

Monkeypox caused by the monkeypox virus (MPXV) is rare outside of Africa. However, by August 2022 there are at least 78 affected countries with more than 19 000 cases. The clinical manifestations are fever, chills, fatigue, headache, muscle pain, sore throat, lymphadenopathy and skin lesions from macules, pustules to scabs lasting two to three weeks and are self-limited. Although single anogenital lesions have been reported in the current outbreak. Diagnosis is clinical, by laboratory using viral culture, immunohistochemistry, ELISA and PCR. Treatment is symptomatic. Some approved drugs are tecovirimat, cidofovir, and intravenous anti-vaccinia immunoglobulin. There are two licensed vaccines in the United States to prevent smallpox, ACAM2000 and JYNNEOS. The risk to the world population is considered moderate. The sudden onset and wide geographic scale indicate that person-to-person transmission is underway.

Keywords: *monkeypox, epidemic, international emergency.*

Introducción

La viruela símica es una enfermedad viral inusual fuera de África, causada por el virus de la viruela de simio (MPXV). El nombre de esta enfermedad se debe a que en 1958 Von Magnus observó dos brotes de una enfermedad con manifestaciones clínicas moderadas, similares a la viruela, en monos *Macaca cynomolgus* en Copenhague. El virus fue aislado de las lesiones dermatológicas de los monos infectados, sin embargo, hoy se sabe que tiene un espectro

amplio de transmisión en otros animales, principalmente en roedores.² En años posteriores se registraron numerosos brotes en otras especies de monos. Los primeros brotes en humanos fueron reportados en 1970 en la República del Congo, Liberia y Sierra Leona en personas no vacunadas contra la viruela, las cuales fueron diagnosticadas en un inicio como viruela debido a las características clínicas de la infección, sin embargo, después se identificó que MPXV

¹ Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas, División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM

² Clínica de Atención Preventiva del Viajero, División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM

Correspondencia: Dra. Rosa María Wong Chew

Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Divi-

sión de Investigación, Facultad de Medicina

Torre de Investigación, 6º piso, Circuito escolar s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México

Dirección electrónica: rmwong@unam.mx

Teléfono: 55 5623 2300, ext. 45018

era el causante del brote. Con el paso de tiempo, brotes en humanos y monos se incrementaron en algunas áreas de África como consecuencia de la caza y consumo de carne de mono.³ En 2016 se comenzó a observar un aumento de casos reportados en África, incluso en países que no habían informado esta enfermedad en los últimos 40 años. Para el 1 de agosto de 2022 se han reportado más de 19 mil casos confirmados o sospechosos en al menos 78 países en donde no existían antecedentes de este padecimiento.¹

Epidemiología

El MPXV es endémico de África central y occidental, y la mayoría de los casos se han concentrado en la República Democrática del Congo. Actualmente se han identificado dos clados genéticamente distintos. El clado de la cuenca del Congo (África central) se observa con más frecuencia que el clado de África occidental y tiene casos documentados de

transmisión de persona a persona, mientras que el clado de África occidental no.⁴ Se han observado brotes esporádicos fuera de África, en 2003 se reportaron 53 casos en Estados Unidos debido a la presencia de ratas gigantes importadas de Ghana;⁵ en 2018 hubo un caso en Israel por un contagio ocurrido en Nigeria;⁶ en 2021 se encontró un brote en Reino Unido en tres miembros de una familia que viajó a Nigeria.⁷ En mayo de 2022 se detectó un caso de viruela símica en un hombre que regresó a Massachusetts desde Canadá, además de algunos brotes en Reino Unido, esto marcó el inicio del más reciente brote fuera de África que ya se ha extendido a más de 70 países, incluido México, donde ya se han informado 59 casos. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, al 27 de julio de 2022 se habían reportado un total de 18 861 casos de MPXV fuera de África.¹

Cuadro 1.
Situación epidemiológica de la viruela símica reportada por la Organización Mundial de la Salud (mayo a agosto de 2022)

Fecha	Situación epidemiológica
18 de mayo	Primer reporte de la OMS, siete casos en Inglaterra, clado africano ⁸
20 de mayo	Alerta epidemiológica OPS, cinco casos en tres países americanos (EU, Canadá y Brasil)
29 de mayo	257 casos de viruela símica en 23 países ⁹
17 de junio	2 013 casos y una muerte reportados en 42 países, 99% HSH ⁹
27 de junio	3 414 casos confirmados en 50 países. Riesgo moderado y alto en Europa ¹⁰
23 de julio	Se declara emergencia de salud pública de interés internacional, con más de 16 mil casos en más de 75 países. Riesgo mundial moderado y alto en Europa ¹¹
28 de julio	El director general de la OMS recomienda a los hombres que tienen sexo con hombres limitar su exposición reduciendo el número de parejas sexuales
4 de agosto	EU declara a la viruela símica como emergencia de salud pública

OPS: Organización Panamericana de la Salud; HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

Características del virus

El virus de la viruela del mono es miembro de la familia Poxviridae, subfamilia Chordopoxvirinae y género *Orthopoxvirus*.¹² Los viriones de poxvirus son ovoides o tienen forma de ladrillo, son virus envueltos con simetría icosaédrica¹³ con un tamaño de entre 200 y 250 nm³, consta de cuatro elementos principales: núcleo, cuerpos laterales, membrana externa y envoltura externa de lipoproteínas.¹⁴ El virión maduro contiene al menos 80 proteínas virales, entre las que se encuentran muchos componentes estructurales y enzimáticos, incluido un gran complejo proteico involucrado en la entrada de una polimerasa de ARN de múltiples subunidades y otros factores necesarios para etapas iniciales de la replicación del virus.¹⁵

Los poxvirus tienen un genoma de ADN lineal de doble cadena de 130 a 230 kpb. Las dos cadenas de ADN están conectadas en sus extremos y forman una cadena continua de polinucleótidos.^{16,17} En sus extremos contiene lecturas terminales idénticas de 6 kbp pero orientadas de manera opuesta y son ricas en AT. El genoma tiene varios marcos de lectura abiertos (ORF). Hay una región codificante central

altamente conservada de aproximadamente 56 a 120 kb que está flanqueada por regiones variables y repeticiones terminales que contienen cuatro ORF adicionales que están involucrados sobre todo en la inmunomodulación para la determinación del rango de hospedero y patogenicidad.^{13,18,19}

A diferencia de la mayoría de los virus, los viriones de poxvirus no dependen de receptores de superficie celular particulares, pero son capaces de unirse y penetrar la membrana externa de casi cualquier tipo de célula. El ciclo de replicación de los poxvirus, a diferencia de la mayoría de los virus de ADN, ocurre en el citoplasma de la célula hospedera.²⁰ Los poxvirus ingresan a la célula a través de un proceso de varios pasos que consiste en unión, hemifusión y liberación de la nucleocápside que puede ocurrir en la membrana plasmática o después de la endocitosis.²¹ El mecanismo exacto que utilizan los poxvirus para ingresar a las células depende de su forma infecciosa: virión maduro (MV) con una membrana externa única, o virión con envoltura extracelular (EV) que tiene una membrana adicional con una composición proteica diferente. Para la forma EV, la membrana externa es-

pecífica de la EV se desecha y se expone la membrana del MV subyacente, que luego se fusiona con la célula. Aunque el MV es más abundante, la EV se especializa en la propagación de célula a célula en gran parte por sus proyecciones largas y móviles que se forman por polimerización de actina y que se adhieren a la superficie celular.^{13,21} Una vez en el citoplasma, el virus libera proteínas virales preempaquetadas y factores enzimáticos que desactivan las defensas celulares y estimulan la expresión de genes tempranos. A esto le sigue una síntesis de ARN mensajero temprano (ARNM) por la ARN polimerasa dependiente de ADN viral. La traducción del ARNM temprano facilita un segundo proceso de decapsidación, la replicación del ADN y la producción de factores de transcripción intermedios. En la siguiente etapa, el ARNM intermedio se transcribe y traduce para inducir la expresión de ARNM tardíos y su traducción a proteínas estructurales y proteínas no estructurales (enzimas y factores de transcripción tempranos). Las proteínas traducidas se ensamblan junto con el ADN y se empaquetan en viriones inmaduros que se convierten en viriones maduros intracelulares, los cuales carecen

de una membrana externa y son infecciosos sólo cuando se liberan de la célula.¹⁴

Patogénesis

La fisiopatología del MPXV se ha descrito parcialmente y se basa sobre todo en estudios en animales. El MPXV se puede detectar en el sitio primario de la infección (tejido respiratorio, cutáneo o mucosas expuestas) y está asociado a una intensa respuesta inflamatoria caracterizada por necrosis celular, fagocitosis, vasculitis y replicación local de MPXV. Posteriormente ocurre una replicación en los nódulos linfáticos regionales y llega al torrente sanguíneo donde ocurre una viremia primaria y multiplicación en diferentes órganos (figura 1).²² Esto desencadena una viremia secundaria e invasión a otros órganos, en esta etapa los signos clínicos de la enfermedad son notables, especialmente las manifestaciones cutáneas.

Los anticuerpos anti-MPXV se pueden detectar al mismo tiempo o un poco después de la presentación de las lesiones cutáneas (figura 2).²²

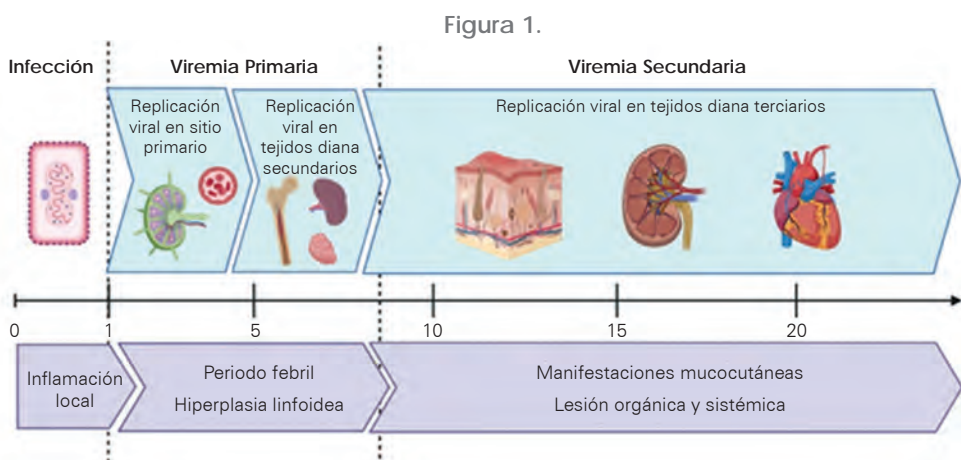


Figura 1.

Modelo de la patogénesis de la viruela símica. El virus se detecta primero en el sitio de infección y se asocia con una respuesta inflamatoria intensa. Esto es seguido por la replicación viral en los nódulos linfáticos cercanos al sitio de infección y su liberación al torrente sanguíneo produciendo una viremia primaria. Luego de esto el virus se replica en el bazo, el hígado y la médula ósea produciendo una viremia secundaria y la aparición de las lesiones típicas de la infección (adaptado de Malik, Y.S., Singh, R.K. y Dhama, K., eds., p. 47).²²

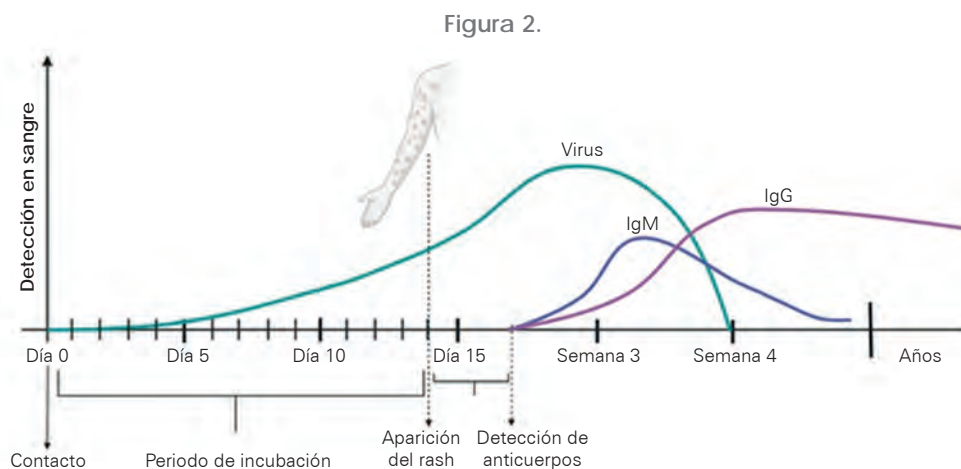


Figura 2.

Representación esquemática de marcadores de diagnóstico. El virus se detecta en la sangre al terminar el periodo de incubación de entre cinco y 14 días. La IgM se detecta aproximadamente en el día cuatro de la aparición de las erupciones y permanece durante alrededor de dos semanas. La IgG se puede detectar de dos a cuatro semanas después de la aparición de los síntomas y puede estar presente por décadas (adaptado de Malik, Y.S., Singh, R.K. y Dhama, K., eds., p. 57).²²

Manifestaciones clínicas

Respecto de las características clínicas, 83% de los pacientes presentan un síndrome prodrómico caracterizado por fiebre, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor de garganta, linfadenopatía y lesiones en la piel.²³ La erupción cutánea comienza de uno a tres días tras el inicio de la fiebre y se desarrolla en aproximadamente 10 días, su primera localización es en la boca, migra hacia la cara, luego a las extremidades, no respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, afecta las mucosas, los genitales y sigue un patrón centrífugo. Generalmente su distribución es periférica, pero cuando la enfermedad es grave puede cubrir todo el cuerpo. Las lesiones dérmicas, caracterizadas por distintas fases tras uno o dos días, suelen evolucionar de máculas a pápulas, a vesículas y a pústulas para culminar con la formación de costras, que se secan y se caen. Dichas lesiones pueden provocar dolor y prurito en cualquier fase de su evolución.

Según la gravedad de la enfermedad, las lesiones tardan entre dos y tres semanas en secarse y descamarse. Estas costras de lesiones secas presentan un riesgo potencial de transmisión. La cantidad de lesiones varía de unas pocas a miles, los pacientes vacunados contra la viruela tienen significativamente menos lesiones que los no vacunados. A su vez, estas lesiones pueden provocar una infección bacteriana secundaria.²² Las lesiones iniciales se presentan en el sitio de inoculación, lo que puede explicar porqué en el brote actual las lesiones se localizan cerca del ano o los genitales. La infección por MPXV es autolimitada y usualmente remite en un periodo de dos a cuatro semanas²³ (figura 2).

Los primeros reportes sobre esta epidemia en múltiples países describen manifestaciones atípicas que incluyen una sola lesión o muy pocas, ausencia de lesiones en la piel con dolor anal y sangrado, lesiones en la región genital o perineal/perianal que no se diseminan, lesiones que aparecen en etapas diferentes en forma asincrónica o lesiones antes de presentar fiebre, malestar o síntomas generalizados (ausencia de periodo prodrómico),²⁴ los casos se han reportado hasta en 98% en hombres que tienen sexo con hombres o bisexuales.²⁴

Las principales complicaciones que se presentan en esta enfermedad son: neumonía, encefalitis e infecciones oculares, con frecuencia éstas ocurren en niños menores de ocho años, embarazadas o personas inmunocomprometidas.²³

Transmisión del virus

El MPXV se caracteriza por un periodo de incubación que va desde cinco días hasta tres semanas. Asimismo, tiene una etapa de contagio que puede abarcar desde la aparición de cualquier síntoma del síndrome prodrómico hasta la evolución final de las lesiones dérmicas caracterizada por la caída de las costras. Entre los humanos el virus se transmite por contacto piel-piel, aerosoles, fluidos orales durante el contacto sexual o contacto con objetos o superficies contaminadas con MPXV.²⁵ El virus puede atravesar la placenta de la madre al feto, también se puede propagar a las personas a través de la mordedura o el arañazo de algún animal infectado, al manipular animales silvestres o mediante el uso de productos elaborados con animales infectados. Todavía no se sabe qué animal mantiene el virus en la naturaleza, aun-

que se sospecha que los roedores africanos juegan un papel en la transmisión de la viruela del simio a las personas.¹ De acuerdo con un estudio basado en datos recolectados en la República del Congo entre 1966 y 1984²⁶ y publicado en 2020, el virus tiene un R_0 de 2.13.

Diagnóstico

El diagnóstico de la viruela del mono es principalmente clínico, con las típicas erupciones y un alto índice de sospecha. Es esencial una historia clínica adecuada, incluidos los viajes, la ocupación, las prácticas sexuales y contactos previos con probables enfermos, así como un diagnóstico de laboratorio. En el laboratorio se realiza aislamiento y cultivo viral, inmunohistoquímica para detectar antígenos virales, ELISA para la detección de anticuerpos (IgG e IgM) y detección de ADN viral específico mediante la reacción en cadena de la polimerasa para establecer un diagnóstico definitivo. Además, cualquier manipulación de muestras infecciosas sospechosas sólo se debe realizar en un laboratorio de contención de nivel de bioseguridad tres (BSL-3).²⁷ Para tomar una muestra y enviarla a diagnóstico se debe tomar un hisopado de lesiones cutáneas en piel (vesículas y/o pústulas), costras y exudado faríngeo.²⁸

Definiciones operacionales de la Secretaría de Salud

Definición de caso

- Caso probable: persona de cualquier edad y sexo que presenta una o múltiples erupciones cutáneas o de mucosas y uno o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre, mialgias, cefalea, linfadenopatía, astenia, artralgias y lumbalgia; y que no cuente con un diagnóstico clínico que explique el cuadro actual.
- Caso confirmado: caso probable con un resultado positivo a la prueba de PCR en tiempo real (qPCR) o identificación mediante secuenciación, que haya sido emitido por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE).
- Caso descartado: caso probable con un resultado negativo a prueba de PCR en tiempo real o identificación mediante secuenciación que haya sido emitido por el INDRE.

Definición de contacto

Un contacto se define como una persona que ha tenido una o más de las siguientes exposiciones con un caso confirmado en los últimos 21 días: contacto físico directo piel con piel, incluido el contacto sexual, inhalación de gotas respiratorias de personas en periodo infeccioso, contacto con material de las lesiones cutáneas o de mucosas, contacto con fómites o materiales contaminados sin manejo y uso de equipo de protección personal (EPP) adecuado.²⁸

Tratamiento

La mayoría de las personas infectadas con MPXV cursan con un cuadro autolimitado en ausencia de terapia específica, por lo que el tratamiento va dirigido a la sintomatología, y en los casos graves tratamiento de soporte. Algunos fármacos

se han aprobado para viruela y han demostrado que tienen algún beneficio. El tecovirimat, el cidofovir y la inmunoglobulina antivaccinia intravenosa son algunos de los medicamentos que están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para viruela y se podrían usar para MPXV.²⁹ El tecovirimat inhibe la proteína de la envoltura viral VP37, lo que impide la maduración de la partícula viral y la liberación de la célula infectada.³⁰ Por otro lado, el cidofovir inhibe la polimerasa viral impidiendo así su replicación.³¹

Es importante reconocer de forma temprana la enfermedad a través de protocolos de búsqueda de casos adaptados a las condiciones locales, aislamiento inmediato e implementación de precauciones de contacto, con uso de cubrebocas y énfasis en el lavado de ropa de cama y manejo del ambiente, manejo sintomático y monitoreo de complicaciones como sobreinfección bacteriana de las lesiones, lesiones oculares, deshidratación, neumonía o sepsis.³²

Vacunas contra viruela

La ACAM2000 y la JYNNEOS (también conocidas como imvamune o imvanex) son las dos vacunas actualmente autorizadas en Estados Unidos para prevenir la viruela.

La ACAM2000 está hecha a partir del virus vivo vaccinia, el cual se relaciona con el virus de la viruela y MPXV. Para su aplicación se usa una técnica especial: se inocula pinchando la superficie de la piel varias veces con una aguja bifurcada. Después de una inoculación exitosa, se desarrolla una lesión en el sitio de la vacunación. El virus que crece en el sitio de esta lesión de inoculación se puede propagar a otras partes del cuerpo o incluso a otras personas. Quienes reciben la vacuna ACAM2000 deben tomar precauciones para evitar la propagación del virus de la vacuna y se consideran vacunados después de 28 días.³³

El JYNNEOS es un virus vivo atenuado proveniente de una cepa modificada del virus vaccinia. Se administra en dos inyecciones subcutáneas con cuatro semanas de diferencia. No hay lesión visible, y como resultado no hay riesgo de propagación a otras partes del cuerpo o a otras perso-

nas. Quienes reciben la JYNNEOS sólo se consideran inmunes hasta dos semanas después de recibir la segunda dosis de la vacuna.³⁴

Las vacunas son efectivas para proteger a las personas contra la viruela del mono cuando se administran antes de la exposición. Los expertos también creen que la vacunación después de una exposición puede ayudar a prevenir la enfermedad o hacerla menos grave. Los CDC recomiendan que la vacuna se administre dentro de los cuatro días posteriores a la fecha de exposición para prevenir la aparición de la enfermedad. Si se administra entre cuatro y 14 días después de la fecha de exposición, la vacunación puede reducir los síntomas de la enfermedad, pero es posible que no la prevenga.

En este momento se recomienda la vacunación para los laboratoristas que trabajan con ciertos ortopoxvirus, el personal militar³⁵ y para población en riesgo (HSH, inmunocomprometidos y múltiples parejas sexuales).

Conclusión

Actualmente el riesgo para la población mundial se considera moderado, ya que los casos que se han notificado corresponden a áreas geográficas sin vínculos epidemiológicos conocidos con países donde los casos de MPXV son más frecuentes. Los casos se han encontrado principalmente entre hombres que se identifican como parte de redes sexuales extendidas. La aparición repentina y la amplia escala geográfica indican que la transmisión de persona a persona está en marcha, por ahora todavía sobre todo en un grupo demográfico y social. En la actualidad hay información epidemiológica y de laboratorio limitada, y es probable que el número real de casos esté subestimado.³⁶

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

1. Monkeypox|Poxvirus|CDC, 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>. Consultado el 17 de junio de 2022.
2. Marennikova, S.S. y Šeluhina, E.M., "Susceptibility of some rodent species to monkeypox virus, and course of the infection", *Bull World Health Organ*, 1976, 53: 13-20.
3. Cho, C.T. y Wenner, H.A., "Monkeypox virus", *Bacteriol Rev*, 1973, 37: 1-18.
4. Sklenovská, N. y Van Ranst, M., "Emergence of monkeypox as the most important orthopoxvirus infection in humans", *Front Public Health*, 2018, 6: 241.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Multistate outbreak of monkeypox: Illinois, Indiana, and Wisconsin", 2003, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52: 537-540.
6. Erez, N., Achdout, H., Milrot, E., Schwartz, Y., Wiener-Well, Y., Paran, N. *et al.*, "Diagnosis of imported monkeypox, Israel, 2018", *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 980-983.
7. Hobson, G., Adamson, J., Adler, H., Firth, R., Gould, S., Houlihan, C. *et al.*, "Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021", *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*, 2021, 26. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.32.2100745.
8. "Monkeypox: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON383>. Consultado el 4 de agosto de 2022.
9. "Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries: Update". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON388>. Consultado el 4 de agosto de 2022.
10. "Monkeypox". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/emergency-events/item/2022-e000121>. Consultado el 4 de agosto de 2022.
11. "WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regar-

- ding the multi-country outbreak of monkeypox, 23 July 2022". Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>. Consultado el 4 de agosto de 2022.
12. "Taxonomy history, taxonomy, ICTV". Disponible en: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?-taxnode_id=20174771. Consultado el 9 de junio de 2022.
 13. Moss, B., "Poxvirus DNA replication", *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5: a010199.
 14. *Animal-origin viral zoonoses*. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-15-2651-0>. Consultado el 9 de junio de 2022.
 15. Resch, W., Hixson, K.K., Moore, R.J., Lipton, M.S. y Moss, B., "Protein composition of the vaccinia virus mature virion", *Virology*, 2007, 358: 233-247.
 16. Geshelin, P. y Berns, K.I., "Characterization and localization of the naturally occurring cross-links in vaccinia virus DNA", *J Mol Biol*, 1974, 88: 785-796.
 17. Baroudy, B.M., Venkatesan, S. y Moss, B., "Incompletely base-paired flip-flop terminal loops link the two DNA strands of the vaccinia virus genome into one uninterrupted polynucleotide chain", *Cell*, 1982, 28: 315-324.
 18. Shchelkunov, S.N., Totmenin, A.V., Babkin, I.V., Safonov, P.F., Ryazankina, O.I., Petrov, N.A. *et al.*, "Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison", *FEBS Lett*, 2001, 509: 66-70.
 19. Bahar, M.W., Graham, S.C., Chen, R.A.J., Cooray, S., Smith, G.L., Stuart, D.I. *et al.*, "How vaccinia virus has evolved to subvert the host immune response", *J Struct Biol*, 2011, 175: 127-134.
 20. Buller, R.M. y Palumbo, G.J., "Poxvirus pathogenesis", *Microbiol Rev*, 1991, 55: 80-122.
 21. Moss, B., "Membrane fusion during poxvirus entry", *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 60: 89-96.
 22. Sklenovská, N., "Monkeypox virus". En Malik, Y.S., Singh, R.K. y Dhama, K. (eds.), *Animal-origin viral zoonoses*, Singapur, Springer, 2020, pp. 39-68.
 23. Guarner, J., Del Río, C. y Malani, P.N., "Monkeypox in 2022: what clinicians need to know?", *JAMA*, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.10802.
 24. Thornhill, J.P., Barkati, S., Walmsley, S., Rockstroh, J., Antinori, A., Harrison, L.B. *et al.*, "Monkeypox virus infection in humans across 16 countries: April-June 2022", *N Engl J Med*, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2207323.
 25. Walter, K. y Malani, P.N., "What is monkeypox?", *JAMA*, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.10259.
 26. Grant, R., Nguyen, L.B.L. y Breban, R., "Modelling human-to-human transmission of monkeypox", *Bull World Health Organ*, 2020, 98: 638-640.
 27. Kabuga, A.I. y El Zowalaty, M.E., "A review of the monkeypox virus and a recent outbreak of skin rash disease in Nigeria", *J Med Virol*, 2019, 91: 533-540.
 28. Gobierno de México, Secretaría de Salud, "Guía para el manejo médico de los casos de viruela símica en México, 2022", 2022. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://viruela.salud.gob.mx/docs/2022.07.25_AbordajeViruelaSimica.pdf.
 29. "Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox | monkeypox | poxvirus | cdc", 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/treatment.html>. Consultado el 17 de junio de 2022.
 30. Russo, A.T., Grosenbach, D.W., Chinsangaram, J., Honeychurch, K.M., Long, P.G., Lovejoy, C. *et al.*, "An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19: 331-344.
 31. Rizk, J.G., Lippi, G., Henry, B.M., Forthal, D.N. y Rizk, Y., "Prevention and treatment of monkeypox", *Drugs*, 2022, 82: 957-963.
 32. "Multi-country monkeypox outbreak: situation update". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>. Consultado el 4 de agosto de 2022.
 33. "Research c for BE and ACAM2000 (smallpox vaccine) questions and answers", FDA, 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/acam2000-smallpox-vaccine-questions-and-answers>. Consultado el 5 de agosto de 2022.
 34. "Research c for BE and JYNNEOS", FDA, 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>. Consultado el 5 de agosto de 2022.
 35. "Monkeypox and smallpox vaccine guidance | monkeypox | poxvirus | cdc", 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html>. Consultado el 14 de junio de 2022.
 36. "Multi-country monkeypox outbreak: situation update". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON392>. Consultado el 17 de junio de 2022.
 - Patel, A., Bilinska, J., Tam, J.C.H., Da Silva Fontoura, D., Mason, C.Y., Daunt, A., Snell, L.B., Murphy, J., Potter, J., Tuudah, C., Sundramoorthi, R., Abeywickrema, M., Pley, C., Naidu, V., Nebbia, G., Aarons, E., Botgros, A., Douthwaite, S.T., Van Nispen, T., Pannerden, C., Winslow, H., Brown, A., Chilton, D. y Nori, A., "Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series", *BMJ*, 2022, 378: e072410.
 - Thornhill, J.P., Barkati, S., Walmsley, S., Rockstroh, J., Antinori, A., Harrison, L.B., Palich, R., Nori, A., Reeves, I., Habibi, M.S., Apea, V., Boesecke, C., Vandekerckhove, L., Yakubovsky, M., Sendagorta, E., Blanco, J.L., Florence, E., Moschese, D., Maltez, F.M., Goorhuis, A., Pourcher, V., Migaud, P., Noe, S., Pintado, C., Maggi, F., Hansen, A.E., Hoffmann, C., Lezama, J.I., Mussini, C., Cattelan, A., Makofane, K., Tan, D., Nozza, S., Nemeth, J., Klein, M.B. y Orkin, C.M., "SHARE-net Clinical Group. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries: April-June 2022", *N Engl J Med*, 2022.
 - Titanji, B.K., Tegomoh, B., Nematollahi, S., Konomos, M., Kulkarni y P.A., "Monkeypox: a contemporary review for healthcare professionals", *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9 (7): ofac310.