



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON
VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

Requisito previo para optar el Título de Médico

Modalidad: Artículo científico

Autora: Zurita Paredes, Katherine Melissa

Tutora: Dra. Esp. Villacis Valencia, Sandra Elizabeth

Ambato-Ecuador

Mayo, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

**“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS
CON VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

desarrollado por Zurita Paredes Katherine Melissa, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Mayo 2024

LA TUTORA

.....
Dra. Esp. Villacis Valencia, Sandra Elizabeth

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad del compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, Mayo 2024

LA AUTORA

.....
Zurita Paredes, Katherine Melissa

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Zurita Paredes, Katherine Melissa con Cédula: 1805022504 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, Autorizo a la

Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2024

.....

Zurita Paredes, Katherine Melissa

C.I.: 1805022504

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Villacis Valencia, Sandra Elizabeth con Cédula: 1801788264 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2024

.....
Villacis Valencia, Sandra Elizabeth
C.L.: 1801788264

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, del estudiante Zurita Paredes Katherine Melissa, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2024

Para su constancia firma

.....

Presidente

.....

1er Vocal

.....

2 do Vocal

CARTA DE ACEPTACIÓN

El, Dr.C. Efraín Velastegui López. PhD. Director y editor de la revista electrónica
“**Anatomía Digital**”, (ISSN 2697-3391) alojada en <http://www.anatomiadigital.org>

ACREDITA QUE:

El artículo “**Complicaciones neurológicas en pacientes infectados con viruela del simio: Una revisión bibliográfica**” evaluado por pares ciegos (doble-blind), que consta de 25 páginas en formato PDF, cuyos autores son: Katherine Melissa Zurita Paredes., & Sandra Elizabeth Villacís Valencia., ha sido aceptado para su publicación en el Vol 6 Num 4.2. **Investigación Bibliográfica**, de Diciembre 2023.

<http://www.anatomiadigital.org>

Lo que se hace constar en Ambato 1 de diciembre de 2023

El Director



Fdo.: Efraín Velastegui López



“COMPLICACIONES NEUROLOGICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIRUELA DEL SIMIO: UNA REVISION BIBLIOGRAFICA”

RESUMEN

La viruela del simio se convirtió en una nueva emergencia sanitaria, tras aparecer un nuevo brote en lugares endémicos no habituales de la enfermedad, afectando a cinco continentes con aproximadamente 16. 836 casos y presentándose en mayor medida en hombres que tienen relaciones con hombres. Teniendo como nuevo medio de transmisión el contacto sexual. Esta zoonosis puede presentar complicaciones neurológicas poco frecuentes que incluyen encefalitis y meningitis. Se desarrolló una revisión bibliográfica de la literatura científica considerando artículos publicados, durante los últimos cinco años, en revistas indexadas visibles en bases de datos de cobertura regional y mundial tales como *Scopus*, *WOS*, *Taylor and Francis* y *PubMed* sobre las complicaciones neurológicas atribuibles a la Viruela del Mono considerando su descripción clínica para favorecer el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención eficaz. El idioma seleccionado fue inglés y español. El objetivo de este artículo es desarrollar una revisión bibliográfica de la literatura científica de los últimos cinco años sobre la viruela del mono como una nueva emergencia sanitaria a nivel mundial que aporte información relevante para la descripción clínica de las complicaciones neurológicas asociadas a la misma, favoreciendo su diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención.

PALABRAS CLAVES: CEFALEA; ENCEFALITIS; VACUNAS; PREVENCIÓN

“NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MONKEYPOX: A LITERATURE REVIEW”

ABSTRACT

Monkeypox became a new health emergency, after a new outbreak appeared in places not usual for the disease, affecting the five continents with approximately 16,836 cases and occurring to a greater extent in men who have relationships with men. Having sexual contact as a new route of transmission. This zoonosis can present rare neurological complications, including encephalitis and meningitis. A bibliographic review of the scientific literature was developed considering articles published, during the last five years, in indexed journals visible in databases with regional and global coverage such as Scopus, WOS, Taylor and Francis and PubMed on neurological complications attributable to smallpox. ape considering its clinical nature. description to promote diagnosis, treatment, prognosis and effective prevention. The selected language was English and Spanish. The objective of this article is to develop a bibliographic review of the scientific literature of the last five years on monkeypox as a new global health emergency that provides relevant information for the clinical description of the neurological complications associated with it, favoring its diagnosis. treatment, prognosis and prevention.

KEYWORDS: HEADACHE; ENCEPHALITIS; VACCINES; PREVENTION

INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud Pública emitió una alerta epidemiológica el 22 de mayo del 2022 acerca de la aparición de casos de viruela símica en lugares endémicos no habituales de incidencia de la enfermedad, considerándolo como una nueva emergencia sanitaria. Dicha alerta empezó cuando se comunicó el primer caso de viruela del mono fuera de las áreas endémicas de África, reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde entonces los casos se han expandido a 5 continentes con aproximadamente 16. 836 casos (1).

La viruela del mono (Monkeypox) es una enfermedad zoonótica, causada por el virus Monkeypox, que pertenece al género Orthopoxvirus y a la familia Poxviridae (2). Los nuevos casos reportados en este nuevo brote se han presentado en hombres que tienen sexo con hombres (3). Aunque los síntomas de la viruela del mono son similares a los de la viruela humana, suelen ser menos graves. La cefalea, el dolor neuropático y los trastornos del estado de ánimo son los síntomas más comunes que se presenta en personas que desarrollan complicaciones neurológicas (4). Dichas complicaciones asociadas con esta enfermedad incluyen encefalitis y meningitis (5).

La encefalitis, consiste en una inflamación del cerebro, que se presenta como una complicación rara pero grave de la Viruela del Mono

Por otro lado, la meningitis, se muestra como una inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal, también ha sido documentada como complicación neurológica atribuible.

Además, se han reportado casos del Síndrome de Guillain-Barré, donde se evidencia la agresión nerviosa por el sistema inmunológico ataca los nervios, en los pacientes infectados (5).

Se infiere que la patogénesis de las complicaciones neurológicas en la infección por el virus de la Viruela del Mono está relacionada con la respuesta inmunológica del huésped y la capacidad del virus para evadir el sistema inmune. Se ha reportado que este virus puede cruzar la barrera hematoencefálica, lo cual favorece el desarrollo de encefalitis y meningitis (6). El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de las complicaciones

neurológicas asociadas a la infección por el virus de la viruela del mono tienen un impacto favorable en el pronóstico y reduce la morbilidad y la mortalidad atribuible (7). Se requieren más estudios que aporten nuevas estrategias de prevención y control de la enfermedad y sus complicaciones.

Por otro lado, se considera que la expansión de este Orthopoxvirus se debió por el aumento de la población a través de los años y su susceptibilidad luego de que la vacuna antivariólica dejara de usarse cuando la OMS declaró erradicada la viruela humana en 1980 (8).

El objetivo de este artículo es desarrollar una revisión bibliográfica de la literatura científica de los últimos cinco años sobre la viruela del mono como una nueva emergencia sanitaria a nivel mundial que aporte información relevante para la descripción clínica de las complicaciones neurológicas asociadas a la misma, favoreciendo su diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención.

METODOLOGIA

Se desarrolló una revisión bibliográfica de la literatura científica considerando artículos publicados, durante los últimos cinco años, en revistas indexadas visibles en bases de datos de cobertura regional y mundial tales como *Scopus*, *WOS*, *Taylor and Francis* y *PubMed* sobre las complicaciones neurológicas atribuibles a la Viruela del Mono considerando su descripción clínica para favorecer el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención eficaz. El idioma seleccionado fue inglés y español.

DESARROLLO

La revisión bibliográfica de la literatura demostró 30 artículos potencialmente elegibles, se seleccionaron 20 que abordaban los aspectos objeto del estudio, que permitieron hacer precisiones sobre la expresión clínica, complicaciones, elementos positivos para el diagnóstico, opciones terapéuticas y pronóstico en condiciones endémicas y epidémicas. Especial consideración tuvo las alternativas de vacunación y la profilaxis con antivirales.

Viruela del Simio

La viruela del simio es una enfermedad endémica de la República Democrática del Congo con episodios epidémicos esporádicos. Desde noviembre del 2021 se estuvo desarrollando un brote en la provincia de

Maniema (Tunda), sin embargo, en mayo del 2022 se identificaron casos de *monkeypox* en Europa, América del Norte y Australia sin evidencia de antecedentes de haber viajado a los lugares endémicos de la enfermedad (1,5). Existen dos variedades (clado) del virus, genéticamente diferentes produciendo distintas manifestaciones clínicas y desarrollándose en lugares geográficamente distantes. El clado de África Occidental es menos grave con una tasa de mortalidad de 0 a 6%, mientras que el clado de la Cuenca del Congo tiene una letalidad del 11%, afectando más a niños. En el brote del 2022 se identificó a un subgrupo del clado de África Occidental como agente causal (2,5).

Epidemiología

Desde el 2005, la Cuenca del Congo ha tenido más de 1000 casos cada año. Hasta el 03 de marzo del 2023 se han informado 58 578 casos en la región de las Américas, en 31 países y territorios y 76 muertes. Los países donde se encuentra el 92% de los casos son Estados Unidos, Brasil, Colombia, México, Perú y Canadá (9). El 40% de personas infectadas con la viruela del mono tiene VIH y presentan síntomas concomitantes con otras enfermedades de transmisión sexual (6, 10). Los brotes actuales de Viruela Símica están afectando de manera desproporcionada a los hombres (99%) y el 60% de los hombres que informaron su orientación sexual se identifican como homosexuales, bisexuales o hombres que tienen sexo con hombres (11). En el último informe emitido por el Ministerio de Salud Pública el 25 de Octubre del 2022, manifiesta 243 casos confirmados en todo el país. Las provincias con mayor incidencia de casos son Pichincha (97), Guayas (79) y Azuay (19). No hubo personas hospitalizadas y no se reportaron muertes (12).

Transmisión

El principal modo de transmisión es de animales a humanos a través del contacto directo con los mismos o la ingesta de carne mal cocida. Se ha relacionado a los roedores (la rata de Gambia, la ardilla de cuerda) que habitan en los bosques de África como los principales reservorios de la enfermedad. El segundo medio de transmisión es de humanos a humanos por medio de gotículas respiratorias, contacto directo con lesiones mucocutáneas o fómites. En el brote actual de la enfermedad se encontró un nuevo medio de

transmisión, el contacto sexual, particularmente en personas homosexuales y con VIH. El ADN viral de la viruela del simio se ha podido identificar en lesiones de la piel, saliva, orina, materia fecal y semen (5, 10).

Cuadro clínico

La viruela del mono tiene un periodo de incubación de 4 a 21 días. Se desarrolla en dos fases. La fase prodrómica se caracteriza por presentar fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, dolor lumbar, astenia y linfadenopatía (2). La linfadenopatía (cervical, submandibular, axilar, inguinal) es el signo clave de la enfermedad. Tres días después del inicio de la fiebre aparece la fase de erupción cutánea (8).

El síntoma neurológico más común fue la cefalea (12, 13). El delirio y la encefalopatía pueden acompañar a la enfermedad en alrededor del 15% de los pacientes durante la etapa febril (14). Las convulsiones febriles pueden ocurrir en aproximadamente el 7% de los niños menores de 5 años. Otras manifestaciones neurológicas reportadas son: la confusión (2.4%) y las crisis epilépticas (2.7%) (4).

Los síntomas relacionados con la encefalitis fueron: fiebre, faringitis, anorexia, debilidad, cefalea generalizada o frontal, adenopatía y erupción vesiculopapular, añadiéndose con el desarrollo evolutivo de la enfermedad, las alucinaciones, delirio, dolor neuropático, cambios en el estado mental, irritación meníngea, parálisis facial, hemiplejía o hemiparesia y mareos (15).

La presentación clínica varía desde síntomas leves hasta síntomas de gravedad que comprometen la vida. Las complicaciones neurológicas son relativamente poco frecuentes. En un estudio transversal realizado en el estado de Bayelsa de Nigeria, las manifestaciones neurológicas más prevalentes fueron cefalea, mialgia, fatiga y fotofobia, progresando a alteración del nivel de conciencia, afasia, convulsiones, parálisis, disfunción vesical, parálisis de nervios craneales, llegando incluso hasta el coma. El examen neurológico reveló disminución del nivel de conciencia, dilatación pupilar, edema del disco óptico, pérdida de reflejos corneales y reflejos tendinosos profundos reducidos (15).

Además, se presentan síntomas que afectan el funcionamiento neuropsicológico como la debilidad física, limitaciones en la psicomotricidad

fina y gruesa (16).

Se han presentado coinfecciones como el VIH en un 40%, la mayoría con un tratamiento antirretroviral y con otras enfermedades de transmisión sexual como gonorrea, clamidia, sífilis, entre otras (5).

Casos de complicaciones neurológicas en pacientes con viruela del simio

En el estado de Colorado y el Distrito de Columbia, se presentaron dos casos de encefalomiелitis asociada a la viruela del mono. El primer caso se trata de una persona de Colorado de 30 años, presuntamente inmunocompetente. Al noveno día del inicio del cuadro clínico presentó debilidad y entumecimiento progresivo en las extremidades superiores e inferiores izquierdas, retención urinaria y priapismo intermitente. Fue diagnosticado con una encefalomiелitis con la ayuda de resonancia magnética del cerebro, columna vertebral y cono medular. Le administraron tecovirimat oral inmediatamente después del inicio de los síntomas neurológicos. Posteriormente, se agregaron pulsos de metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulina y penicilina, con lo que mejoró considerablemente. El segundo caso se trata de una persona de 30 años perteneciente al Distrito de Columbia, homosexual, sin contacto con personas que hayan viajado a África. Al quinto día del inicio de los síntomas presentó incontinencia intestinal y vesical, debilidad, flacidez progresiva de ambas extremidades inferiores, alteración del estado mental y obnubilación por dos días. Se diagnosticó como encefalomiелitis y recibió tecovirimat intravenoso acompañado de intercambio de plasma con lo que el paciente pudo ser extubado, retuvo su nivel de conciencia y mejoró la debilidad de sus extremidades inferiores (17).

Se informa de otro caso, una mujer blanca de 35 años nacida en el Reino Unido quien presentó dolor inguinal y aumento de volumen en la ingle, y al día siguiente desarrolló lesiones vulvares vesiculares dolorosas. Al cuarto día presentó cefalea intensa, al noveno día la fiebre persistía y se tornó somnolienta con una Glasgow de 14/15. La resonancia magnética de la cabeza mostró áreas multifocales de hiperintensidades T2 atípicas de sustancia blanca cortical, talámica, cerebral y cerebelosa, sugestivo radiológicamente de encefalitis. Para el tratamiento se administró tecovirimat. En una resonancia magnética de columna de control a los 20 días, se observó

múltiples lesiones de señal T2 intramedulares centrales y periféricas de longitud variable, con regiones de realce y realce asociado de las raíces nerviosas de la cauda equina, considerando el diagnóstico de una mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM) (18).

En los países de occidente y Asia, se han notificado 3 casos de encefalitis, 2 casos en España y un caso en la India; todos fallecieron. En 2 casos se detectó ADN viral por PCR en el LCR (6).

Inmunidad

Las vacunas contra la viruela inducen anticuerpos de reacción cruzada que protegen contra la infección de otros Ortopoxvirus. La vacuna viva contra el virus vaccinia (primera generación), utilizada durante el programa de erradicación de la viruela, tuvo una eficacia del 85% contra la viruela del mono (3, 5).

La infección por el virus de la viruela del simio estimula respuestas inmunitarias humorales y celulares que restringen la replicación viral e inducen inmunidad a largo plazo en pacientes en recuperación (19). La respuesta inmune humoral después de la infección natural con la vacuna contra la viruela simica o el virus vaccinia consiste en anticuerpos IgM e IgG específicos de ortopoxvirus contra múltiples dianas antigénicas con persistencia a largo plazo de células B con memoria IgG residual que protege de la reinfección o del desarrollo de una enfermedad grave (20). Después de la vacunación contra el virus vaccinia, las células B de memoria específicas pueden durar décadas, aunque sólo el 50% de las personas tienen concentraciones protectoras de anticuerpos neutralizantes después de 20 años. Es probable que la inmunidad de protección cruzada contra la viruela simica también disminuya con el tiempo (19).

La respuesta inmune celular después de la infección natural con la vacuna contra la viruela del simio o el virus vaccinia se caracteriza por una rápida expansión de las células T efectoras CD4 + y CD8 + activadas, seguida de una disminución con el tiempo, que tiende a normalizarse después de 12 a 20 días desde el inicio de los síntomas (21, 22). La mayoría de los pacientes tienen células T específicas capaces de producir varias citoquinas inflamatorias Th1 (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF y MCP-1) (19, 20). Después de

la vacunación con el virus vaccinia, se descubrió que las células T de memoria persisten hasta 50 años (vida media de 8 a 15 años), pero esto no necesariamente proporciona una protección sólida contra el virus de la viruela símica, como se muestra en numerosos casos de virus de la viruela símica. Las células T CD4 + efectoras desempeñan un papel en mejorar la recuperación y diferenciación de las células B en células secretoras de anticuerpos, mientras que las células T CD8 + matan a los macrófagos infectados para prevenir la propagación viral (19). Las personas con VIH con recuentos elevados de células T CD4 + (>350 células) también muestran una respuesta similar de células T específicas del poxvirus, pero no hay datos en aquellas con recuentos bajos de CD4 (<350 células) (22). En primates no humanos previamente inmunizados, las respuestas de las células B son esenciales para la protección, mientras que el agotamiento de las células T CD4 + o CD8 + tiene un efecto menor en la protección contra la enfermedad (19, 22). Sin embargo, el agotamiento de CD4 antes de la inmunización disminuyó el desarrollo de tales respuestas protectoras de células B y anticuerpos, y aumentó la gravedad de la infección, lo cual es preocupante (21, 22).

Definiciones de casos para la vigilancia

Caso sospechoso: a) Una persona que ha estado en contacto con un caso probable o confirmado de viruela símica en los 21 días anteriores a la aparición de fiebre, cefalea, mialgia, dolor de espalda, astenia o linfadenopatía (9).

Caso probable: persona que cumple la definición de caso sospechoso y uno de los siguientes criterios: vínculo epidemiológico con un caso probable o confirmado en los 21 días anteriores al inicio de los síntomas o antecedente de viaje a un país endémico de la viruela del simio en los 21 días previos al inicio de los síntomas (9).

Caso confirmado: persona que cumple la definición de caso sospechoso o probable y está confirmado mediante pruebas moleculares (PCR en tiempo real) u otras pruebas si están disponibles (9).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico, la ubicación geográfica del paciente y la exclusión de otras enfermedades. Se debe realizar un

diagnóstico diferencial con herpes simple tipo 1, sífilis, sarna infectada, sarampión, erupciones farmacológicas y molusco contagioso además de otras enfermedades que pertenezcan a la familia Poxviridae (2, 5, 23).

El diagnóstico de la viruela del simio requiere una combinación de síntomas clínicos, información epidemiológica y pruebas de laboratorio (24, 25).

Las muestras clínicas óptimas para análisis de laboratorio incluyen muestras de lesiones cutáneas, como hisopos de lesiones vesiculares, exudado o costras, almacenadas en un tubo seco y estéril (sin medio de transporte viral) y mantenidas en frío. Se debe obtener un cultivo viral mediante un hisopo orofaríngeo o nasofaríngeo. Las biopsias de piel de erupción vesiculopustulosa o una muestra del techo de una lesión vesicular de piel intacta son valiosas para el análisis (26, 27).

Los diversos métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico incluyen el aislamiento viral, la inmunohistoquímica en tejidos, el diagnóstico molecular, la microscopía electrónica y la serología (ELISA). Las pruebas moleculares incluyen RT-PCR, amplificación de la polimerasa recombinada (RPA), tecnología de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), etc. Prueba de PCR en tiempo real (RT-PCR) en muestras obtenidos de lesiones cutáneas, garganta, sangre y orina se pueden utilizar para el diagnóstico de monkeypox con buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, estas pruebas son caras y no están disponibles comercialmente (23, 24, 28).

La RT-PCR es el método de elección para el diagnóstico rutinario del virus de la viruela símica y otros Ortopoxvirus (25, 29). El polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) de genes o fragmentos de genes amplificados por PCR también se utiliza para detectar el ADN de la viruela símica. Sin embargo, este método requiere mucho tiempo y cultivo de virus. La secuenciación del genoma completo, utilizando tecnologías de secuenciación de próxima generación, es el estándar de oro para la caracterización del virus de la viruela del simio y otros ortopoxvirus. Sin embargo, su uso es limitado, especialmente en los países en desarrollo, debido a su alto costo y tecnología avanzada (25, 28).

Aunque las pruebas serológicas proporcionan evidencia de exposición al

virus, tienen limitaciones debido a la reacción cruzada con otros Ortopoxvirus. Los métodos inmunológicos incluyen el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos IgG e IgM del antígeno viral (25). En la mayoría de los casos, ELISA es la prueba serológica más utilizada (24). La IgM se detecta en suero aproximadamente cinco días después de la aparición de la erupción, mientras que la IgG se detecta más de ocho días después de la aparición de la erupción. La presencia de IgM e IgG en una muestra es una fuerte evidencia de exposición reciente a ortopoxvirus en pacientes que han sido vacunados previamente o expuestos a la infección (24, 25).

El algoritmo de prueba del virus de la viruela del simio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) incluye pruebas de ortopoxvirus no variólico. El ortopoxvirus no variólico es un ensayo de conjunto de sondas y cebadores de RT-PCR para detectar el ortopoxvirus no variólico. Si los resultados son positivos para Orthopoxvirus, se realizarán más pruebas de caracterización en los CDC. Para un diagnóstico eficaz, los CDC recomiendan que los médicos recopilen dos muestras de cada paciente. Cada muestra debe recolectarse de múltiples lesiones, preferiblemente de diferentes lugares del cuerpo y de lesiones con diferentes apariencias (22, 25). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) recomienda que los médicos tomen una muestra de la lesión porque la sangre y la saliva pueden dar resultados falsos (25).

A los pacientes con sospecha o probabilidad de viruela símica se les debe ofrecer la prueba NAAT, ya sea genérica para ortopoxvirus o específica para el virus de la viruela símica (preferible). El tipo de muestra recomendado para la confirmación de laboratorio de la viruela símica es el material de la lesión cutánea, incluidos hisopos de la superficie de la lesión o exudado y costras de la lesión. Se debe limpiar enérgicamente la lesión para garantizar que se recolecte el ADN viral adecuado. Las pruebas de ADN de un hisopo de garganta para detectar el virus de la viruela símica y pueden servir con fines de investigación o epidemiológicos, pero generalmente no se utilizan en el ámbito clínico (19, 27, 30).

Las biopsias de tejido cutáneo son muestras clínicas adicionales que pueden

considerarse para pruebas de diagnóstico, sólo si están clínicamente indicadas. Las características histológicas de la viruela del simio son muy similares a las de la viruela y la vaccinia pero son útiles para diferenciarla de otras infecciones, como el virus del herpes simple y la varicela (19, 22).

Histopatológico

El análisis histopatológico de las lesiones cutáneas en la etapa vesicular puede revelar degeneración en globo de los queratinocitos, espongiosis prominente, edema dérmico e inflamación aguda. En la etapa de pústula, predominan los restos de queratinocitos apoptóticos y las células inflamatorias, junto con pocos queratinocitos viables. Los queratinocitos viables pueden ser multinucleados o presentar daño citopático, como cuerpos de inclusión eosinófilos, nucléolos prominentes y la llamada cromatina en vidrio esmerilado. La inmunoquímica muestra el virus en el citoplasma de todos los queratinocitos dentro de la epidermis afectada (pero no de la no afectada) (19).

Tratamiento

La mayoría de los casos de viruela símica son autolimitados (23). Actualmente, no existe ningún medicamento específico disponible para el tratamiento de la viruela símica. Las principales medidas de manejo de la viruela símica son cuidados de apoyo, manejo sintomático y tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias. Además, se recomienda el uso de antivirales e inmunoglobulina vaccinia (VIG) (26). Aquellos pacientes que presenten sintomatología gastrointestinal necesitarán rehidratación oral/ intravenosa (31). La atención de apoyo en pacientes con viruela símica es beneficiosa para aliviar las complicaciones de la piel y las mucosas. Aunque no hay ningún tratamiento antiviral específico aprobado para las infecciones por viruela símica, los antivirales aprobados para la infección por viruela pueden ser eficaces contra la viruela símica. Tecovirimat, cidofovir y brincidofovir son opciones para tratar la viruela del simio (7, 25).

Tecovirimat, es el tratamiento de elección para el tratamiento de la viruela en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 13 kg. En 2018, la FDA aprobó el tecovirimat para el tratamiento de la viruela sintomática. Las formas de dosificación incluyen cápsula oral o vía intravenosa (25). Tecovirimat actúa

inhibiendo la proteína de la envoltura viral VP37, que bloquea los pasos finales de la maduración viral y la liberación de la célula infectada, inhibiendo así la propagación del virus dentro de un huésped infectado (29, 31). Aunque no hay datos suficientes para demostrar la eficacia del tecovirimat en humanos para tratar la viruela símica, los estudios en animales han respaldado su eficacia en el tratamiento de enfermedades causadas por ortopoxvirus (25, 32). La seguridad de tecovirimat se ha demostrado en ensayos clínicos en pacientes; en la mayoría de los casos, sólo se produjeron efectos secundarios menores (32). En pacientes con enfermedad grave, se puede utilizar la terapia dual con tecovirimat y brincidofovir (31). La inyección de tecovirimat está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min). Los efectos secundarios comunes son cefalea, náuseas, dolor abdominal y vómitos (19).

Cidofovir, es un medicamento antiviral que actúa inhibiendo la ADN polimerasa del virus. En 1996, la FDA la aprobó para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (21, 25). Estudios in vitro y en animales demostraron eficacia contra los ortopoxvirus y las infecciones letales por viruela símica en animales (25, 30). La toxicidad renal grave es el principal efecto adverso. La administración está contraindicada en pacientes con creatinina sérica > 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina $\leq$ 55 ml/min (19, 25). El cidofovir está disponible como solución intravenosa (75 mg/ml) (25).

Brincidofovir, es un profármaco de cidofovir, con un perfil de seguridad mejorado y menos toxicidad renal. Obtuvo la aprobación de la FDA en 2021. En comparación con el cidofovir, el brincidofovir ha aumentado la absorción celular y una conversión más eficiente para activar las enzimas intracelulares. Ha sido aprobado para el tratamiento de la viruela humana en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos. Actualmente, no hay datos suficientes sobre la eficacia del brincidofovir en el tratamiento de la viruela del simio en humanos (25, 30). Sin embargo, estudios in vitro y en animales han indicado que es eficaz contra los ortopoxvirus (22). Según estudios en animales inmunodeficientes, la eficacia de brincidofovir puede verse reducida en pacientes inmunodeprimidos (22, 25). Se ha demostrado que tecovirimat y

brincidofovir son seguros y bien tolerados en las dosis recomendadas en humanos en ensayos clínicos de seguridad en humanos (33). Las formas de dosificación disponibles incluyen tabletas (100 mg) y suspensión oral (10 mg/ml). Los efectos secundarios comunes son diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Brincidofovir puede aumentar las transaminasas séricas (ALT o AST) y la bilirrubina sérica. Puede tener una potencial toxicidad embriofetal y por lo tanto se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto. Brincidofovir debe considerarse un carcinógeno humano potencial. Además, según la toxicidad testicular en estudios con animales, puede causar infertilidad irreversible en pacientes masculinos (25).

La inmunoglobulina intravenosa de Vaccinia (VIGIV) está indicada para el tratamiento de las complicaciones causadas por la vacunación con vaccinia, incluido el eccema vacunal, la vaccinia progresiva, la vaccinia generalizada grave, las infecciones por vaccinia (en personas que tienen afecciones de la piel) y las infecciones aberrantes inducidas por el virus vaccinia (excepto en casos de queratitis aislada) (24). VIGIV proporciona inmunidad pasiva a personas con complicaciones de la vacunación contra el virus Vaccinia (30). Sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción. Faltan datos suficientes sobre la eficacia de VIGIV en el tratamiento de la infección por viruela símica en humanos. Se puede considerar VIGIV para uso profiláctico en una persona expuesta con inmunodeficiencia grave (25, 34). Cefalea, náuseas, escalofríos y mareos son las reacciones adversas más comunes. Aunque no se informaron efectos secundarios graves, ha habido un caso de infección grave por Vaccinia que desarrolló hemólisis intravascular, leucopenia y trombocitopenia durante el tratamiento con VIGIV. VIGIV está disponible como una solución estéril (vial de un solo uso de 15 ml) (25).

Prevención

La prevención de la propagación de la viruela del simio en zonas endémicas consiste en evitar cualquier contacto con roedores y primates, así como limitar la exposición directa a la sangre y a la carne mal cocida.

Los esfuerzos para detener el comercio de carne de animales silvestres y el consumo de animales salvajes son extremadamente difíciles tanto desde el punto de vista cultural como económico porque esta carne puede ser la única

fuelle de proteínas disponible para las personas más pobres. Se necesitan campañas masivas de educación sanitaria para aumentar la conciencia general y aconsejar sobre el manejo adecuado de posibles especies reservorio (guantes, ropa protectora, mascarilla quirúrgica), así como para evitar el contacto cercano con cualquier persona infectada (7, 26).

El Comité Asesor y Prácticas de Inmunización (ACIP) recomienda la vacunación para personas seleccionadas en riesgo de exposición ocupacional a ortopoxvirus (22, 31). Se recomienda vacunar al personal de laboratorio de investigación, al personal de laboratorio clínico que realiza pruebas de diagnóstico para ortopoxvirus y a los miembros designados del equipo de respuesta en riesgo de exposición ocupacional a ortopoxvirus (31, 35).

Se ha estimado que la vacunación contra la viruela proporciona un 85% de protección cruzada contra la infección por viruela símica. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendaron la vacunación contra la viruela dentro de 2 semanas, idealmente antes de 4 días, después de una exposición significativa y sin protección a un animal enfermo o un caso humano confirmado (26). Si se administra de 4 a 14 días después de la fecha de exposición, la vacunación puede reducir los síntomas de la enfermedad, pero no prevenir su aparición (31).

Durante un brote, la propagación del virus de la viruela símica se puede controlar poniendo en cuarentena (al menos durante 6 semanas a partir de la fecha de la última exposición) a los animales infectados y rastreando sus contactos. En los hospitales de países desarrollados, cuando se sospecha un caso de viruela, se debe colocar al paciente inmediatamente en una sala de aislamiento con presión de aire negativa, o una habitación privada, si dichas instalaciones no están disponibles (26). La habitación debe tener un baño exclusivo. Se deben aplicar las precauciones estándar a los pacientes con sospecha de viruela símica. Deben evitarse las actividades que puedan levantar el material seco de las lesiones, por ejemplo, el uso de ventiladores portátiles, quitar el polvo en seco, barrer o pasar la aspiradora. El transporte y movimiento del paciente fuera de la habitación debe limitarse a fines médicamente esenciales (23, 32).

La vacuna contra la viruela ha pasado por tres generaciones de tecnología

médica, pero actualmente sólo están autorizadas las vacunas de segunda y tercera generación (19, 36).

En la Reserva Nacional Estratégica (SNS) de EE. UU. hay tres vacunas contra la viruela: JYNNEOS TM y ACAM2000, ambas están autorizadas para la viruela, pueden utilizar en dos situaciones: antes de la exposición para prevenir infecciones y enfermedades entre las personas con alto riesgo, o después de la exposición (19, 31). La vacuna contra la viruela Aventis Pasteur (APSV) podría usarse para la viruela bajo un protocolo de nuevo fármaco en investigación (31).

JYNNEOS TM es una vacuna viral viva de tercera generación, un ortopoxvirus atenuado que no se replica (19, 31). Fue autorizado por la FDA de los EE. UU. en septiembre de 2019 y ahora está indicado para la prevención de la viruela y la viruela símica en adultos de 18 años o más que se determine que tienen un alto riesgo de contraer viruela o viruela símica (21, 23, 31). Los efectos secundarios leves y comunes incluyen dolor en el lugar de la inyección 85%; enrojecimiento, hinchazón, picazón e induración en el lugar de la inyección 40 a 60%; fatiga, dolor muscular y dolores de cabeza 20 a 40%; náuseas 17%, escalofríos 10%. La fiebre es poco común y solo alrededor del 2% de los receptores la reportan (37).

ACAM2000 es una vacuna contra la viruela con capacidad de replicación, de segunda generación (19). Fue autorizada por la FDA en agosto de 2007, reemplazando a la anterior vacuna contra ortopoxvirus Dryvax. El CDC tiene un protocolo de acceso de emergencia, que permite el uso de ACAM2000 para la infección por ortopoxvirus no variólico (por ejemplo, viruela del simio) durante un brote (21, 31). Los efectos secundarios incluyen dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, fatiga y dolor muscular el 50% de los receptores; linfadenopatía y dolor de cabeza en 20 a 40%, fiebre en 20 a 40%; dolor en las articulaciones, dolor de espalda y dolor abdominal o náuseas en aproximadamente el 20% (37).

ACAM2000 es infeccioso, puede causar efectos secundarios graves (es decir, vaccinia progresiva, encefalitis y eczema vaccinatum) y está contraindicado en personas con trastornos de la piel, personas con enfermedades cardíacas subyacentes y personas embarazadas (19, 31). Las pautas recomiendan

evitar ACAM2000 en personas inmunodeprimidas y poblaciones que tienen un mayor riesgo de infectarse de VIH (31).

ACAM2000 se administra por vía percutánea mediante la técnica de punción múltiple en una sola dosis utilizando una aguja bifurcada, mientras que JYNNEOS TM se administra por vía subcutánea en dos dosis, con 28 días de diferencia (23, 31).

La vacuna contra la viruela Aventis Pasteur (APSV) es una vacuna vaccinia con capacidad de replicación que puede usarse bajo una autorización de uso de emergencia para prevenir la viruela si las vacunas autorizadas no están disponibles o están contraindicadas. Sin embargo, no se sabe si esta vacuna podría usarse para la viruela símica (31).

Efectos secundarios de la aplicación de la vacuna

La tasa más alta de encefalitis posvacunal (pvE) se encontró con la cepa de Berna (44,9 casos esperados por millón de vacunas), seguida de la cepa de Copenhague (33,3 por millón de vacunas), la cepa Lister (26,2 por millón de vacunas) y la cepa NYCBH. con la tasa más baja (2,9 por millón de vacunaciones) (19, 31).

Otros eventos adversos graves observados con más frecuencia con ACAM2000 que con JYNNEOSTM incluyen miopericarditis (que se espera que ocurra en 5,7 por 1.000 vacunados primarios con ACAM2000) y encefalitis posvacunal (25).

En una familia del medio oeste de EE.UU. conformada por 3 miembros, dos mostraron solo una erupción cutánea leve y uno presentó una encefalitis grave que requirió hospitalización. Las dos formas más leves habían sido vacunadas previamente con la vacuna contra la viruela. Las vacunas vaccinia de segunda generación (ACAM2000) y tercera (Jynneos, también conocida como Imvanex o Imvammune) tienen efectos adversos reducidos, en algunos casos con manifestaciones neuroinflamatorias, como el síndrome de Guillain-Barré, mielitis o encefalitis. Otros eventos neurológicos asociados con la vacuna contra la viruela incluyen dolor de cabeza y, en raras ocasiones, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías craneales (incluida la parálisis de Bell), mielitis transversa y síndrome similar a la poliomielitis registrado de más de 600 000 vacunados; de estos, 39 eventos neurológicos graves incluyeron 13 casos de

meningitis aséptica, 3 casos de encefalitis y/o mielitis, 3 casos de síndrome de Guillain-Barré y 8 convulsiones. La encefalomielitis posvacunal (PVEM) se caracteriza por lesiones desmielinizantes inflamatorias multifocales que ocurren de 7 a 14 días después de la vacunación. Desde entonces, se han desarrollado varias vacunas más nuevas para la viruela con perfiles de efectos adversos más seguros (5, 13).

CONCLUSIONES

Las complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la Viruela del Simio aunque esporádicas e infrecuentes, pueden ocasionar estados de gravedad como encefalitis y meningitis que demandan de un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno considerando la eficacia del arsenal de fármacos antivirales disponibles. La prevención de la enfermedad constituye un elemento primordial en el control clínico epidemiológico y existen prospectos vacunales y antivirales en evaluación que constituyen alternativas viables.

Existe poca evidencia científica de que las complicaciones neurológicas en pacientes con Viruela del Simio son postvacunales y no corresponden al propio virus de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas aparecen aproximadamente a partir del cuarto día del inicio de la enfermedad.

Médicos y profesionales del Área de la Salud deben tener presente el cuadro clínico de este virus, con la actual emergencia sanitaria, al presentarse casos en lugares no endémicos de la enfermedad. Con el fin de realizar un cerco epidemiológico y referir en caso de ser necesario.

BIBLIOGRAFIA

1. Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Viol Sin.* 2022 Aug; 37(4): 477-482. doi: 10.1016/j.virs.2022.07.006. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35820590; PMCID: PMC9437600.
2. Soheili M, Nasser S, Afraie M, Khateri S, Moradi Y, Mahdavi Mortazavi SM, Gilzad-Kohan H. Monkeypox: Virology, Pathophysiology, Clinical Characteristics, Epidemiology, Vaccines, Diagnosis, and Treatments. *J*

- Pharm Pharm Sci. 2022; 25: 297-322. doi: 10.18433/jpps33138. PMID: 36130588.
3. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Rénia L, Ng LFP. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol.* 2022 Oct; 22(10): 597-613. doi: 10.1038/s41577-022-00775-4. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36064780; PMCID: PMC9443635.
 4. McEntire CRS, Song KW, McInnis RP, Rhee JY, Young M, Williams E, Wibecan LL, Nolan N, Nagy AM, Gluckstein J, Mukerji SS, Mateen FJ. Neurologic Manifestations of the World Health Organization's List of Pandemic and Epidemic Diseases. *Front Neurol.* 2021 Feb 22; 12: 634827. doi: 10.3389/fneur.2021.634827. PMID: 33692745; PMCID: PMC7937722.
 5. Billioux BJ, Mbaya OT, Sejvar J, Nath A. Neurologic Complications of Smallpox and Monkeypox: A Review. *JAMA Neurol.* 2022 Nov 1;79(11):1180-1186. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3491. PMID: 36125794.
 6. Huang Y, Mu L, Wang W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Nov 2;7(1):373. doi: 10.1038/s41392-022-01215-4. PMID: 36319633; PMCID: PMC9626568.
 7. Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Monkeypox: A Review. *Indian J Pediatr.* 2022 Oct;89(10):955-960. doi: 10.1007/s12098-022-04348-0. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35947269; PMCID: PMC9363855.
 8. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs.* 2022 Jun;82(9):957-963. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y. Epub 2022 Jun 28. Erratum in: *Drugs.* 2022 Aug;82(12):1343. PMID: 35763248; PMCID: PMC9244487.
 9. Organización Mundial de la Salud. Informe n. 7, 3 de marzo del 2023. 2023. Obtenido de: <https://www.paho.org/es/file/124842/download?token=sQt7EA9I>
 10. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, Steffen R. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat?

- A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Feb 11;16(2): e0010141. doi: 10.1371/journal.pntd.0010141. PMID: 35148313; PMCID: PMC8870502.
11. Evans A, AlShurman BA, Sehar H, Butt ZA. Monkeypox: A Mini-Review on the Globally Emerging Orthopoxvirus. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 25;19(23):15684. doi: 10.3390/ijerph192315684. PMID: 36497758; PMCID: PMC9737955.
 12. Ministerio de Salud Pública. Ecuador registra 243 casos de viruela del mono. 2022. Obtenido de: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-registra-243-casos-de-viruela-del-mono/#:~:text=Por%20semanas%2C%20las%20provincias%20de,79%20y%2019%20casos%2C%20respectivamente>.
 13. Shafaati M, Zandi M. Monkeypox virus neurological manifestations in comparison to other orthopoxviruses. *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep-Oct; 49:102414. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102414. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35926767; PMCID: PMC9528230.
 14. Badenoch JB, Conti I, Rengasamy ER, Watson CJ, Butler M, Hussain Z, Carter B, Rooney AG, Zandi MS, Lewis G, David AS, Houlihan CF, Easton A, Michael BD, Kuppalli K, Nicholson TR, Pollak TA, Rogers JP. Neurological and psychiatric presentations associated with human monkeypox virus infection: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Oct; 52:101644. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101644. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36246957; PMCID: PMC9533950.
 15. Sepehrinezhad A, Ashayeri Ahmadabad R, Sahab-Negah S. Monkeypox virus from neurological complications to neuroinvasive properties: status and future perspectives. *J Neurol*. 2023 Jan;270(1):101-108. Doi: 10.1007/s00415-022-11339-w. Epub 2022 Aug 21. PMID: 35989372; PMCID: PMC9393054.
 16. Castro-Suarez Sheila, Guevara-Silva Erik. Manifestaciones Neuropsiquiátricas de la Viruela del Simio, muchas preguntas por resolver. *Rev. Neuropsiquiatra [Internet]*. 2022 Dic [citado 2023 Sep. 12] ; 85(4): 259-260. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972022000400259&lng=es.

Epub 14-Dic-

2022. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v85i4.4365>.

17. Pastula DM, Copeland MJ, Hannan MC, Rapaka S, Kitani T, Kleiner E, Showler A, Yuen C, Ferriman EM, House J, O'Brien S, Burakoff A, Gupta B, Money KM, Matthews E, Beckham JD, Chauhan L, Piquet AL, Kumar RN, Tornatore CS, Padgett K, O'Laughlin K, Mangla AT, Kumar PN, Tyler KL, O'Connor SM. Two Cases of Monkeypox-Associated Encephalomyelitis - Colorado and the District of Columbia, July-August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Sep 23;71(38):1212-1215. doi:10.15585/mmwr.mm7138e1. PMID: 36136957; PMCID: PMC9531567.
18. Cole J, Choudry S, Kular S, Payne T, Akili S, Callaby H, Gordon NC, Ankcorn M, Martin A, Hobson E, Tunbridge AJ. Monkeypox encephalitis with transverse myelitis in a female patient. *Lancet Infect Dis*. 2023 Mar;23(3): e115-e120. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00741-1. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36470282; PMCID: PMC9718539.
19. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, Orkin CM. Monkeypox. *Lancet*. 2023 Jan 7;401(10370):60-74. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02075-X. Epub 2022 Nov 17. Erratum in: *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1926. PMID: 36403582; PMCID: PMC9671644.
20. Dou YM, Yuan H, Tian HW. Monkeypox virus: past and present. *World J Pediatr*. 2023 Mar;19(3):224-230. doi: 10.1007/s12519-022-00618-1. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36214966; PMCID: PMC9549445.
21. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Rénia L, Ng LFP. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol*. 2022 Oct;22(10):597-613. doi: 10.1038/s41577-022-00775-4. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36064780; PMCID: PMC9443635.
22. Kmiec D, Kirchhoff F. Monkeypox: A New Threat? *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 17;23(14):7866. doi: 10.3390/ijms23147866. PMID: 35887214; PMCID: PMC9321130.

23. Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Monkeypox: A Review. *Indian J Pediatr.* 2022 Oct;89(10):955-960. doi: 10.1007/s12098-022-04348-0. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35947269; PMCID: PMC9363855.
24. Huang Y, Mu L, Wang W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Nov 2;7(1):373. doi: 10.1038/s41392-022-01215-4. PMID: 36319633; PMCID: PMC9626568.
25. Soheili M, Nasser S, Afraie M, Khateri S, Moradi Y, Mahdavi Mortazavi SM, Gilzad-Kohan H. Monkeypox: Virology, Pathophysiology, Clinical Characteristics, Epidemiology, Vaccines, Diagnosis, and Treatments. *J Pharm Pharm Sci.* 2022; 25:297-322. doi: 10.18433/jpps33138. PMID: 36130588.
26. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, Zumla A. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):1027-1043. doi: 10.1016/j.idc.2019.03.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30981594; PMCID: PMC9533922.
27. Altindis M, Puca E, Shapo L. Diagnosis of monkeypox virus - An overview. *Travel Med Infect Dis.* 2022 Nov-Dec; 50:102459. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102459. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36109000; PMCID: PMC9534096.
28. Adnan N, Haq ZU, Malik A, Mehmood A, Ishaq U, Faraz M, Malik J, Mehmoodi A. Human monkeypox virus: An updated review. *Medicine (Baltimore).* 2022 Sep 2;101(35): e30406. doi: 10.1097/MD.00000000000030406. PMID: 36107544; PMCID: PMC9439836.
29. Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Viol Sin.* 2022 Aug;37(4):477-482. doi: 10.1016/j.virs.2022.07.006. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35820590; PMCID: PMC9437600.
30. Niu L, Liang D, Ling Q, Zhang J, Li Z, Zhang D, Xia P, Zhu Z, Lin J, Shi A, Ma J, Yu P, Liu X. Insights into monkeypox pathophysiology, global prevalence, clinical manifestation, and treatments. *Front Immunol.* 2023

- Mar 21; 14:1132250. doi: 10.3389/fimmu.2023.1132250. PMID: 37026012; PMCID: PMC10070694.
31. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*. 2022 Jun;82(9):957-963. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y. Epub 2022 Jun 28. Erratum in: *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1343. PMID: 35763248; PMCID: PMC9244487.
 32. Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo FJ, Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Muñoz P, Valerio M, Catalán P, Burillo A, Cobo A, Alcamí A, Bouza E. Monkeypox in humans: a new outbreak. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Dec;35(6):509-518. doi: 10.37201/req/059.2022. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35785957; PMCID: PMC9728594.
 33. Dou YM, Yuan H, Tian HW. Monkeypox virus: past and present. *World J Pediatr*. 2023 Mar;19(3):224-230. doi: 10.1007/s12519-022-00618-1. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36214966; PMCID: PMC9549445.
 34. Kang Y, Yu Y, Xu S. Human monkeypox infection threat: A comprehensive overview. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Apr 20;17(4):e0011246. doi: 10.1371/journal.pntd.0011246. PMID: 37079486; PMCID: PMC10118097.
 35. Gessain A, Nakoune E, Yazdanpanah Y. Monkeypox. *N Engl J Med*. 2022 Nov 10;387(19):1783-1793. doi: 10.1056/NEJMr2208860. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36286263.
 36. Adalja A, Inglesby T. A Novel International Monkeypox Outbreak. *Ann Intern Med*. 2022 Aug;175(8):1175-1176. doi: 10.7326/M22-1581. Epub 2022 May 24. PMID: 35605243.
 37. Poland GA, Kennedy RB, Tosh PK. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec;22(12): e349-e358. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00574-6. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36116460; PMCID: PMC9628950.