



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Características y manejo del brote de 2022 de viruela del mono. Revisión sistemática.

Características e manexo do brote de 2022 de varíola do mono. Revisión sistemática.

Characteristics and control of the 2022 monkeypox outbreak. Systematic review.

Autora: Lucía López López

Titor: Fernando de la Iglesia Martínez

Cotitores: Álvaro Mena de Cea, Joaquín Serrano Arriba

Departamento: Unidade de Enfermidades Infecciosas, Medicina Interna, Complexo Hospitalario Universitario da Coruña

Xuño 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS	6
1.2 PATOGÉNESIS	7
1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
1.3.1 Complicaciones	9
1.4 DIAGNÓSTICO	10
1.4.1 Diagnóstico diferencial	11
1.5 TRATAMIENTO	12
2. METODOLOGÍA	13
2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
2.4 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS	14
2.5 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN ..	15
3. RESULTADOS	16
4. DISCUSIÓN	22
5. CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
MPXV	Monkeypox Virus / Virus de la Viruela del mono
RDC	República Democrática del Congo
USA	United States of America / Estados Unidos de América
HSH	Hombres que tienen Sexo con Hombres
PCR	Polymerase Chain Reaction / Reacción en Cadena de la Polimerasa
GBMSM	Gay, Bisexual or Men who have Sex with Men
ETS	Enfermedades de Transmisión Sexual
EMA	European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
LGTBIQ	Lesbianas, Gays, Transexuales, Bisexuales, Intersexuales, Queer
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Antes de mayo de 2022, la infección por el virus de la viruela del mono en humanos se había registrado en pocas ocasiones fuera de las regiones endémicas africanas. Las cadenas de transmisión siempre habían estado relacionadas con las regiones endémicas. Actualmente, los casos están ocurriendo en todo el mundo y los números aumentan de una forma sin precedentes. La transmisión, los factores de riesgo, la presentación clínica y los resultados de la infección difieren de los descritos clásicamente.

OBJETIVO: El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura médica publicada sobre este brote, para entender mejor cuestiones epidemiológicas, clínicas y terapéuticas.

MÉTODOS: Para esta revisión sistemática se ha llevado a cabo una búsqueda en la base de datos de PubMed de los artículos relevantes publicados en el año 2022. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron un total de 24 artículos.

RESULTADOS: Se identificaron 2224 casos, cuya edad media fue de 34 años (rango: 18-68). 2202 (99%) eran hombres y 1893 (85%) se identificaron como HSH y/o habían mantenido relaciones sexuales en los días previos a desarrollar la infección. No se pudo establecer relación con países endémicos. La presentación más frecuente fueron las lesiones cutáneas, especialmente en la región anogenital. El 70% presentó también sintomatología sistémica. Las complicaciones fueron infrecuentes y no hubo ningún caso mortal. La tasa de vacunación frente a la viruela humana fue muy pequeña.

CONCLUSIONES: Existen cambios en el patrón clínico y de transmisión de la enfermedad. Es necesario realizar un esfuerzo global para el control de brotes epidémicos de enfermedades infecciosas. Se deben establecer medidas preventivas, prestando especial atención a la vacunación.

PALABRAS CLAVE: viruela del mono, mpox, transmisión de la viruela del mono, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), vacunación, viruela humana.

RESUMO

INTRODUCCIÓN: Antes de maio do 2022, a infección polo virus da varíola do mono en humanos rexistrábase en poucas ocasións fóra das rexións endémicas africanas. As cadeas de transmisión sempre estiveran relacionadas coas rexións endémicas. Actualmente, os casos están a ocorrer en todo o mundo e os números están a aumentar a un ritmo sen precedentes. A transmisión, os factores de risco, a presentación clínica e os resultados da infección son diferentes dos descritos clásicamente.

OBXECTIVO: O obxectivo deste traballo é realizar unha revisión sistemática da literatura médica publicada sobre este brote, coa fin de comprender mellor as cuestións epidemiolóxicas, clínicas e terapéuticas.

MÉTODOS: Para esta revisión sistemática realizouse unha búsqueda na base de datos PubMed dos artigos relevantes publicados no ano 2022. Despois de aplicar os criterios de inclusión e exclusión, obtivéronse un total de 24 artigos.

RESULTADOS: Identificáronse 2224 casos, cuxa idade media foi de 34 anos (rango: 18-68). 2202 (99%) eran homes e 1893 (85%) identificáronse como HSH e/ou tiveron relacións sexuais nos días anteriores ao desenvolvemento da infección. Non se puido establecer ningunha relación cos países endémicos. A presentación máis frecuente foron as lesións cutáneas, especialmente na rexión anoxenital. O 70% presentou tamén síntomas sistémicos. As complicacións foron pouco frecuentes e non houbo casos mortais. A taxa de vacinación fronte á varíola humana era moi baixa.

CONCLUSIÓN: Existen cambios no patrón clínico e de transmisión da enfermidade. É necesario un esforzo global para controlar os brotes de enfermidades infecciosas. Deben establecerse medidas preventivas, prestando especial atención á vacinación.

PALABRAS CLAVE: varíola do mono, mpox, transmisión da varíola do mono, homes que teñen sexo con homes (HSH), vacinación, varíola humana.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Before May 2022, monkeypox virus infection in humans had rarely been reported outside of African endemic regions. Transmission chains had always been related to endemic regions. Currently, cases are occurring all over the world and the numbers are increasing at an unprecedented rate. Transmission, risk factors, clinical presentation, and infection outcomes differ from those classically described.

OBJECTIVE: The purpose of this paper is to carry out a systematic review of the medical literature published on this outbreak, in order to understand in a better way epidemiological, clinical and therapeutic aspects.

METHODS: For this systematic review, a search was carried out in the PubMed database, looking for relevant articles published in the year 2022. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 24 articles were obtained.

RESULTS: 2224 cases were identified, whose mean age was 34 years (range: 18-68). 2202 (99%) were men and 1893 (85%) identified as MSM and/or had had sexual intercourse in the days prior to developing the infection. No relationship could be established with endemic countries. The most frequent clinical presentation were skin lesions, especially in the anogenital region. 70% also presented systemic symptoms. Complications were infrequent and there were no fatal cases. The vaccination rate against smallpox was very low.

CONCLUSIONS: There are changes in the clinical and transmission pattern of the disease. A global effort is needed to control outbreaks of infectious diseases. Preventive measures should be established, paying special attention to vaccination.

KEYWORDS: monkeypox, mpox, monkeypox transmission, men who have sex with other men (msm), vaccination, smallpox.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

La viruela del mono o viruela símica, monkeypox en inglés, mpox oficialmente según la OMS ⁽¹⁾ desde el 28 de noviembre de 2022, es una enfermedad zoonótica causada por el virus del mismo nombre. MPXV (monkeypox virus) pertenece al género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*, que incluye también otros virus patogénicos para el ser humano como *Variola virus* (causante de la viruela, enfermedad erradicada en 1980) y *Cowpox virus* ^(2,3).

Actualmente, es considerada endémica por la OMS en: Benín, Camerún, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Gabón, Ghana (virus solo identificado en animales), Costa de Marfil, Liberia, Nigeria, República del Congo, Sierra Leona y Sudán del Sur ⁽⁴⁾.

MPXV fue descrito por primera vez en 1958 en Dinamarca. Fue aislado en un grupo de monos importados desde Singapur para ser utilizados en investigación, motivo por el cual se le bautizó como “virus de la viruela del mono”. En 1970 se describió el primer caso de la enfermedad en humanos, en un niño de 9 meses de la República Democrática del Congo (RDC). En las décadas posteriores, se identificaron casos en varios países de África occidental y central, típicamente en zonas de bosques tropicales y en niños. El país más afectado fue RDC, con el brote más importante en 1996-1997 ⁽³⁻⁸⁾. Es el único país que ha registrado casos a lo largo de los últimos 50 años ⁽⁹⁾.

Los casos han ido en aumento desde entonces y especialmente en las últimas dos décadas, con varios brotes epidémicos en RDC, entre los que se incluye 760 casos confirmados entre 2005-2007. En el siglo XXI se comenzó a ver un cambio en el patrón de la enfermedad en comparación con las décadas finales del siglo XX. Los brotes comenzaron a ser mayores en cuanto a números de casos y disminuyeron los casos registrados de forma aislada. Desde 2017, se ha documentado también un aumento importante de los casos en Nigeria, donde el último caso documentado había sido en 1978, convirtiéndose en el segundo país más afectado del continente africano ^(3,4,5,6-9).

En 2003 se describió por primera vez un brote fuera de los países endémicos de África. Se declararon 71 casos en USA, 35 de los cuales se confirmaron con pruebas de laboratorio. Todos ellos fueron relacionados con el contacto con perros de las praderas infectados por roedores procedentes de Ghana ⁽¹⁰⁾. Posteriormente, se notificaron nuevamente casos fuera de países endémicos, todos ellos importados en relación con personas procedentes de Nigeria (en 2018 en Israel, en 2018, 2019, 2021 y 2022 en Reino Unido, en 2019 en Singapur y en USA en 2021) ^(2,3).

En mayo de 2022, Reino Unido notificó varios casos de viruela del mono, sin relación con viajes a áreas endémicas ni contacto con casos notificados ⁽¹¹⁾. Desde entonces, se han detectado casos en numerosos países no endémicos de todo el mundo. Es la primera vez que se identifican cadenas de transmisión no relacionadas con países endémicos. Actualmente, los casos confirmados fuera de África superan con creces al total de casos documentados hasta la fecha en áreas endémicas ⁽¹²⁾.

El 23 de julio de 2022, la OMS declaró este brote mundial una emergencia de salud pública de importancia internacional ⁽¹³⁾.

1.2 PATOGÉNESIS

El virus de la viruela del mono es un orthopoxvirus de ADN de doble cadena con un genoma largo que codifica para 190 proteínas distintas. Es un virus muy estable, poco propenso a mutar ⁽²⁾.

Se han descrito dos clados que difieren en un 0'5% entre sí en su secuencia genómica y que pertenecen a áreas geográficas de África diferentes. El clado 1 o centroafricano es el descrito en la cuenca del Congo, mientras que el clado 2 se encuentra en África Occidental. Camerún es el único país donde aparecen ambos clados y por tanto donde históricamente se ha situado la división geográfica. Las diferencias en su genoma hacen que el segundo sea menos virulento que el primero, con una tasa de mortalidad mucho menor ^(3,14).

En el brote actual se ha descrito un nuevo linaje que se clasificó como clado 2b, relacionado con el virus circulante en Nigeria desde el comienzo del brote de 2017. Las mutaciones detectadas parecen estar relacionadas con la transmisión humano-humano, aunque aún no se puede asegurar ⁽²⁾.

La vía aérea (gotas respiratorias a través de la orofaringe y la nasofaringe) y la cutánea (inoculación dérmica) son las principales vías de entrada del virus descritas. Las células epiteliales del tracto respiratorio y los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales de la piel pueden ser infectadas, dando lugar a replicación viral local. A partir del lugar inicial de infección, el virus llega a los ganglios linfáticos locales, desde donde accederá al torrente sanguíneo y a otros órganos ^(2,5). Este proceso corresponde con el periodo de incubación (tiempo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas), que habitualmente dura entre 6 y 13 días, pudiendo llegar a variar entre 5 y 21 días ^(3,15).

La transmisión del virus puede ser animal-humano o humano-humano. Hasta el 2022, la transmisión animal-humano era la principal forma de adquirir la enfermedad. Puede ocurrir a través de contactos tanto no invasivos (contacto con líquidos corporales o lesiones de un animal infectado) como invasivos (arañazos, mordiscos) con animales infectados ^(2,3,5).

Tanto humanos como el resto de simios se consideran huéspedes incidentales, a pesar de la confusión que pueda generar su nombre más popular. Los reservorios animales del virus más importantes han sido identificados en numerosos roedores africanos salvajes (ardillas, ratas, etc). Aun así, quedan muchas dudas por resolver acerca de la existencia del virus en la naturaleza, su reservorio e influencia en el desarrollo de la enfermedad en humanos (2,16).

En el caso de la transmisión humano-humano, ocurre sobre todo durante el contacto estrecho con una persona infectada, con las lesiones cutáneas y mucosas, fluidos corporales y con sus secreciones respiratorias (esto último facilitado por el contacto cara a cara prolongado). Esta es la principal vía de transmisión identificada en el brote de 2022. También se ha descrito transmisión vertical, con casos de viruela del mono congénita en la República Democrática del Congo, e incluso indirecta a través de fómites (2,3).

La mayoría de los pacientes identificados durante el brote actual son hombres que tienen sexo con hombres (HSH), muchos de ellos presentando además conductas sexuales de riesgo. La actividad sexual implica contacto estrecho y, además, las abrasiones que se producen en la piel y en las mucosas facilitarían la transmisión del virus (2). De momento, no podemos hablar de transmisión sexual porque se desconoce si se transmite específicamente por esta vía (3). La literatura científica sugiere que el semen tendría poco potencial de transmisión (tanto durante la infección activa como después), ya que la carga viral es baja y se aclara rápidamente (2).

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La viruela del mono suele ser una enfermedad autolimitada en humanos con una duración de los síntomas de entre 2 y 4 semanas. La recuperación es completa en la mayoría de los casos (15). Los casos más graves se han descrito en niños pequeños en países endémicos, en los que la tasa de letalidad es mayor que en los adultos (3).

Sus manifestaciones en humanos suelen comenzar con un cuadro prodrómico de síntomas generales sistémicos: fiebre, cefalea, linfadenopatía, dolor lumbar, escalofríos, mialgias y astenia. Es una presentación común a otras enfermedades víricas, aunque la presencia de linfadenopatía permite diferenciarla de otras enfermedades similares como son la varicela, el sarampión o la viruela (3,15).

Entre 1 y 3 días después, aparece una erupción cutánea que comienza en la localización primaria de la infección y se distribuye por todo el cuerpo. Las zonas que más se afectan son la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. También puede afectarse la mucosa oral, las zonas genitales e incluso la conjuntiva. Esta erupción evoluciona de forma secuencial, a lo largo de unos 12 días, desde máculas a pápulas, vesículas, pústulas y finalmente costras que terminan por desprenderse. Pueden acompañarse de prurito y/o dolor. El número de estas lesiones es muy variable, desde unas pocas hasta varios miles de forma diseminada, y se relaciona con el estado inmunológico del paciente y la gravedad del cuadro. La piel permanece intacta entre las lesiones, aunque en los casos más graves, pueden llegar a unirse provocando desprendimientos cutáneos (2,3,15).

Estas lesiones cutáneas presentan una carga viral muy alta, lo que las convierte en altamente infecciosas. Es por ello por lo que el periodo infeccioso de la enfermedad comienza con la aparición de los primeros síntomas, pero no termina hasta que todas las lesiones desaparecen y la piel vuelve a estar sana (2).

Las secuelas son raras, pero de aparecer las más habituales son las cicatrices, que pueden llegar a ser desfigurantes, y las lesiones corneales permanentes (15).

La clínica de los pacientes afectados en el brote de 2022 difiere en ciertos aspectos de las manifestaciones clásicas descritas en países endémicos. Recuerda a los casos previos importados por viajeros fuera del continente africano, que presentaron un cuadro leve con pocas lesiones (15). El periodo de incubación parece más corto (7-10 días desde la exposición) (2,17,18), incluso de 2-4 días en algunos casos descritos (15). La sintomatología sistémica prodrómica no siempre precedió a la erupción cutánea, y en algunos casos fue inexistente.

La mayoría de los casos actuales presentan la erupción cutánea característica limitada a la región anogenital, con linfadenopatía inguinal acompañante. Es frecuente la presentación aislada de escasas lesiones (1-20) en piel y mucosas de áreas anogenitales y periorales (2,15). La evolución de las lesiones puede no ser simultánea y no pasar por todas las fases, presentando un mismo paciente lesiones en diferentes fases evolutivas (2).

1.3.1 Complicaciones

La evolución de la enfermedad y su severidad dependen del estado previo de salud del paciente, su grado de exposición al virus (la cantidad de virus inoculado varía en función de la ruta de transmisión) y la naturaleza de las posibles complicaciones que puedan aparecer (3,15). Las complicaciones de la infección severa se han asociado históricamente con el clado del Congo, más virulento y letal (5).

Son frecuentes las infecciones cutáneas secundarias al rascado de las lesiones (15).

En relación con las lesiones rectales puede aparecer dolor rectal severo, asociado o no a la defecación. Es frecuente la aparición de proctitis y de abscesos, que pueden complicarse con perforación de la pared rectal. También puede asociarse diarrea. En el brote actual, las lesiones genitales se asocian con frecuencia a inflamación del pene y parafimosis (2,5,15).

A nivel orofaríngeo, se asocia con amigdalitis y abscesos peritonsilares, lo cual añadido a las lesiones de la mucosa oral provoca dificultad para tragar y puede limitar la ingesta de los pacientes. El desarrollo de epiglotitis es grave y peligroso porque condiciona dificultad respiratoria, pero es menos frecuente (15).

A nivel ocular puede desarrollarse conjuntivitis, queratitis y úlcera corneal (5,15).

Otras complicaciones más graves y raras incluyen encefalitis, miocarditis. También se ha asociado a neumonitis y bronconeumonía (5,15).

En el brote de 2022, las complicaciones asociadas más frecuentemente son las menos severas como el dolor rectal asociado a proctitis, las sobreinfecciones bacterianas, la dificultad para tragar y la inflamación del pene. La tasa de letalidad en el brote actual es muy inferior al 1% y en la mayoría de los casos el manejo no requiere hospitalización (2).

1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de viruela del mono se realiza en base a una sospecha clínica y epidemiológica y se confirma mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR). Cualquier paciente con una erupción cutánea aguda e inexplicada (incluyendo lesiones conjuntivales, orales, del pene, la vagina o de la zona anorectal), con proctitis o linfadenopatía o con sintomatología general posterior a una exposición de alto riesgo, debería considerarse sospechoso clínicamente (2).

Según las guías de la UK Health Security Agency (19), los casos posibles, probables o confirmados de viruela del mono se definen como:

- Caso posible: paciente que cumple uno o más de los siguientes criterios:
 - i) Síntomas prodrómicos (fiebre, cefalea, astenia, mialgias, artralgias, dolor lumbar, linfadenopatía) compatibles con una infección por MPXV en una persona que ha tenido contacto con un caso confirmado en los 21 días previos a la aparición de estos.
 - ii) Sospecha clínica de una infección por MPXV por la aparición de lesiones sin otra explicación, incluyendo, pero no limitándose, a lesiones genitales, anogenitales u orales compatibles y/o proctitis.
- Caso probable: paciente con una erupción cutánea inexplicable o lesión/es en cualquier parte de su cuerpo (incluyendo las áreas genital, perianal y oral) o proctitis que, además une o más de los siguientes criterios:
 - i) Ha tenido contacto con un caso confirmado, probable o altamente probable de viruela del mono en los 21 días previos a la aparición de los síntomas.
 - ii) Se identifica como gay, bisexual u hombre que tiene sexo con hombres (GBMSM).
 - iii) Ha tenido una o más parejas sexuales nuevas en los 21 días previos a la aparición de los síntomas.
- Caso altamente probable: paciente con un resultado positivo en una prueba PCR para orthopoxvirus, en el que la viruela del mono (mpox) es el diagnóstico diferencial principal.
- Caso confirmado: paciente con una infección por MPXV confirmada por pruebas de laboratorio, es decir, paciente con un resultado positivo en una prueba PCR para MPXV.

Tanto a los casos posibles como probables debería realizárseles una PCR para orthopoxvirus, preferiblemente específica para MPXV (2,19). La muestra idónea para ello es material de las lesiones cutáneas, tomado con un hisopo de la superficie, exudado o costra de la lesión (2,5). Si hay múltiples lesiones lo ideal es tomar muestra de varias de ellas. Las lesiones orofaríngeas no se suelen utilizar para la toma de muestras en la práctica (2), por su mayor dificultad para la obtención y por no ser tan útiles para el diagnóstico como las muestras cutáneas (5). La carga vírica ha demostrado ser mucho mayor en las muestras obtenidas de las lesiones cutáneas. Solo se detecta ADN viral en un 60-70% de las muestras de lesiones anales y orofaríngeas, en un 50% de las muestras seminales y en un 20% de las muestras sanguíneas y de orina.

La replicación viral también ha demostrado ser mayor en las muestras cutáneas que en las del resto de localizaciones. Estos datos, además de validar las muestras cutáneas como ideales, concuerdan con que la vía de transmisión principal en la actualidad sea el contacto directo e íntimo sexual, restándole protagonismo a la vía respiratoria (2). A mayores, las muestras sanguíneas para PCR tampoco se consideran útiles porque se toman de forma precoz tras la aparición de los síntomas, cuando la viremia aún no es suficiente (3).

Este tipo de confirmación diagnóstica está muy limitada en los países que no disponen de los medios necesarios, especialmente en áreas rurales y remotas de los países endémicos, lo que dificulta el estudio de la epidemiología de la enfermedad (2).

Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos y antígenos pueden ser una alternativa diagnóstica en los casos en los que no es posible realizar una PCR (2), pero su eficacia es limitada y no se recomienda su uso de manera sistemática. Existe reactividad cruzada serológica entre los distintos orthopoxvirus, por lo que no permiten la confirmación específica, y además pueden dar falsos positivos en relación con el uso de vacunas (3).

En cuanto al diagnóstico de las complicaciones proctológicas, la realización de una proctoscopia no se recomienda debido al fuerte dolor que estos pacientes presentan. En caso de sospecha de perforación de la pared rectal, la técnica diagnóstica de elección es la Resonancia Magnética (2).

1.4.1 Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se encuentran numerosas enfermedades infecciosas y no infecciosas de la piel, infecciones por poxvirus y múltiples enfermedades de transmisión sexual (2).

La varicela es una de las principales consideraciones diagnósticas en un paciente con erupción cutánea vesicular (2), y es el diagnóstico diferencial más relevante (15). Las vesículas periorales y anales pueden plantear confusión con una infección por virus herpes simple. La presentación con pústulas y vesículas también puede orientar a impétigo (2).

Entre los otros poxvirus que deberíamos descartar se encuentra *Molluscum contagiosum*, especialmente en los casos de lesiones localizadas en la zona anogenital, y el Tanapox virus, también de origen africano y con un cuadro similar. Los parapoxvirus producen lesiones muy similares y difíciles de distinguir, pero en relación con contacto previo con ovejas, cabras o vacas (2).

Múltiples enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis o el linfogranuloma venéreo, presentan síntomas similares, como lesiones ulceradas en pene y vagina. La proctitis de los pacientes con viruela del mono puede aparecer también en casos de ETS como linfogranuloma venéreo, clamidia, gonorrea y sífilis. Las manifestaciones orofaríngeas nos pueden hacer pensar también en sífilis, o en una amigdalitis bacteriana (2).

Para esclarecer el diagnóstico de viruela del mono, no es suficiente con la inspección visual de las lesiones. Es clave en el diagnóstico diferencial identificar adecuadamente los antecedentes epidemiológicos del paciente y realizar pruebas diagnósticas de laboratorio confirmatorias de la presencia del virus. La presencia de linfadenopatía es un dato clínico que debe hacer sospechar de viruela del mono y la diferencia de otras enfermedades similares como son la varicela, el sarampión o la viruela (3).

Histológicamente, las lesiones de la viruela del mono son muy parecidas a las producidas por el resto de orthopoxvirus (virus de la viruela humana, vaccinia virus o el virus de la viruela bovina), pero difieren de las características de la varicela o los herpes virus simples. Por este motivo, la biopsia cutánea puede ser útil en caso de dudas diagnósticas, aunque no se recomienda de forma rutinaria (2).

1.5 TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, los pacientes se recuperan completamente en unas semanas sin necesidad de tratamiento específico (5). El objetivo principal de la atención sanitaria es el alivio de los síntomas con medidas de soporte y sintomáticas (antitérmicos, alivio del dolor y el prurito e hidratación). Es importante vigilar y prevenir la aparición de complicaciones, que constituyen la principal causa de hospitalización y de secuelas a largo plazo (2,3).

Existen tres antivirales potencialmente útiles para el tratamiento de la viruela del mono, sobre todo en los casos más graves o de alto riesgo. Son Tecovirimat, Cidofovir y Brincidofovir, todos ellos desarrollados y aprobados para el tratamiento de la viruela humana. El único aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en casos de viruela del mono, de momento y en base a estudios en animales y humanos, es el Tecovirimat (2,15). Brincidofovir y Cidofovir son menos preferibles por sus efectos adversos importantes (15) y no están autorizados en la Unión Europea de momento (2).

En el brote actual, la mayoría de los pacientes no precisaron ingreso hospitalario. Aquellos que sí lo necesitaron fue principalmente por necesidades de aislamiento, manejo del dolor y tratamiento de sobreinfecciones bacterianas. En algunos casos, lesiones perianales, conjuntivales y corneales también condicionaron un manejo hospitalario (2).

2. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica relevante acerca del brote de viruela del mono mundial del 2022. Para ello, se han utilizado las recomendaciones de la guía metodológica Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) (20).

Teniendo en cuenta que se han utilizado artículos científicos disponibles en plataformas públicas y que en ningún momento se maneja información con respecto a la identidad de ninguno de los pacientes, para la realización de este trabajo no se ha necesitado la aprobación de un comité de ética.

2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la realización de esta revisión sistemática se ha llevado a cabo una búsqueda en la base de datos de PubMed, siendo la fecha límite el 31 de diciembre de 2022. Se han introducido para la búsqueda, los siguientes términos: Monkeypox OR Monkeypox virus OR Monkeypox outbreak OR (Monkeypox AND Europe) OR (Monkeypox AND travel).

2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos originales publicados en revistas científicas indexadas.
- Artículo completo disponible de acceso libre.
- Publicaciones en inglés o en español procedentes de cualquier parte del mundo.
- Fecha de publicación entre el 1 de enero de 2022 y el 31 de diciembre de 2022.
- Artículos en los que se facilitaran los datos demográficos de los casos.

2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, artículos de revisión, comentarios o cartas al editor, opiniones de expertos, estudios no publicados, capítulos de libros o estudios en animales de experimentación.
- Artículos que no permitieran una correcta identificación de los casos.

2.4 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

La selección de los artículos fue realizada por una única persona.

De los artículos inicialmente recopilados al introducir los términos de búsqueda, se excluyeron de forma automática aquellos no elegibles en base a los criterios de inclusión y exclusión, a través de la aplicación de filtros específicos en la búsqueda avanzada. Se eliminaron también los artículos duplicados.

Posteriormente, a través de la lectura del título, se descartaron aquellos artículos que se alejaban del tema a revisar o que cumplían criterios de exclusión. Los restantes se valoraron con la lectura inicial de su resumen, descartando de nuevo los que se consideraron no relevantes para nuestra revisión o en los que se identificaron criterios de exclusión.

El texto completo de los artículos restantes se analizó para comprobar su idoneidad para la inclusión en la revisión. Se dio especial importancia a la descripción de los casos y de sus características demográficas.

Para cada uno de los finalmente incluidos, se extrajeron los datos de autor, país de procedencia, año, número de pacientes, características demográficas de los pacientes, historia de viajes e historia sexual, manifestaciones clínicas, localización de las lesiones cutáneas y aparición de complicaciones. Se revisa también la existencia de contacto con animales o personas infectadas, de vacunación previa frente a la viruela humana y de ETS (enfermedades de transmisión sexual) concomitantes.

Las características de interés se recogen en forma de tabla y se describen narrativamente.

2.5 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN

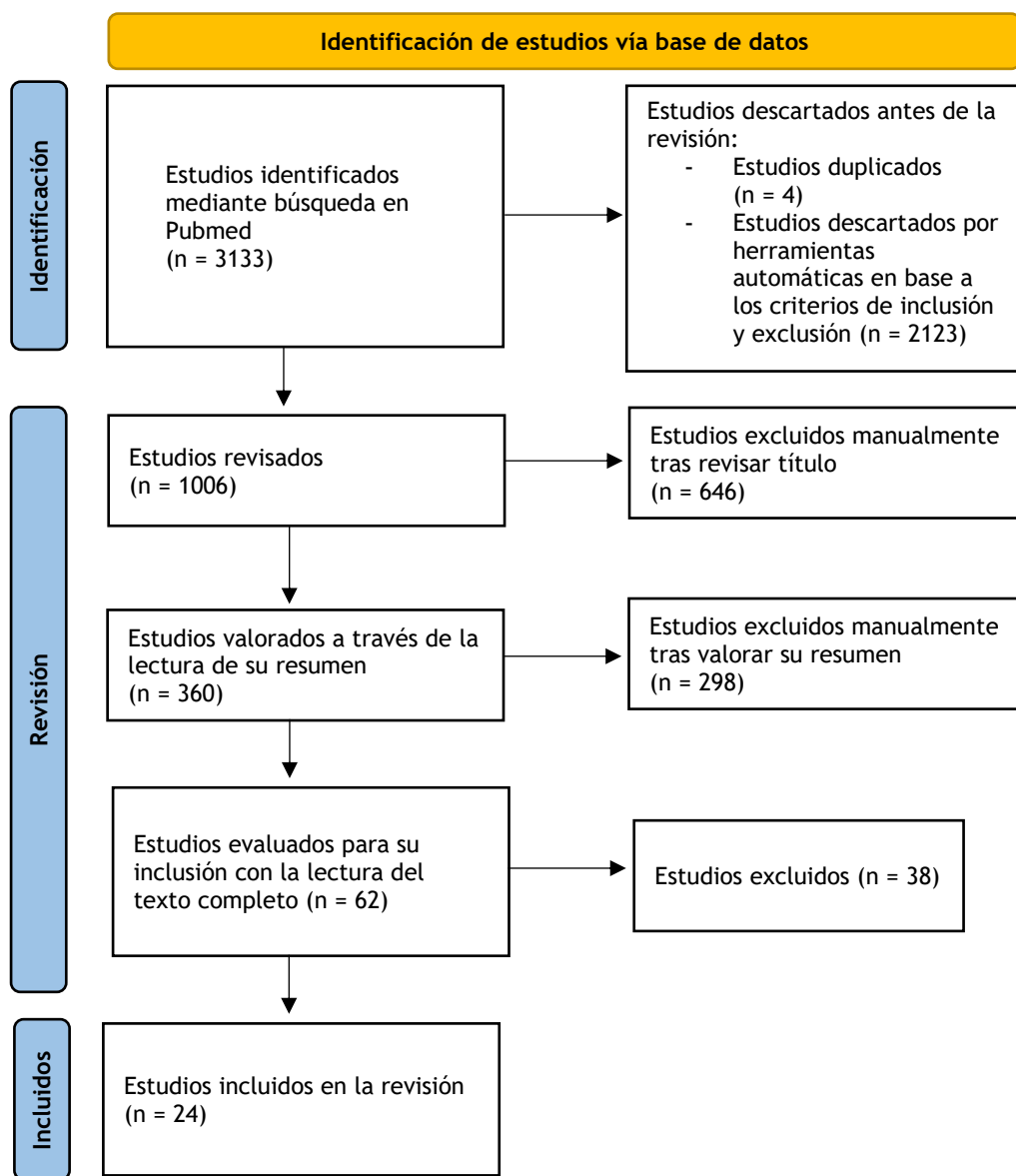


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA.

3. RESULTADOS

Se analizaron 2224 casos de mpox extraídos de 24 artículos diferentes^(11,17,21-42) (10 case reports y 14 series de casos). En la **Tabla 1** se recogen los datos de autor, país, año, número de pacientes, características demográficas, historia sexual y de viajes, manifestaciones clínicas, localización de las lesiones y complicaciones registradas.

El principal país donde fueron realizados los estudios analizados fue España (4 de 24), seguido de Italia y Reino Unido (3 de 24 cada uno) y de Alemania, Portugal y USA (2 de 24 cada uno). El 66'66% de los estudios (16 de 24) eran de países europeos.

La edad media de los casos fue de 34 años (rango: 18-68), es decir, la infección afectó a la población adulta principalmente.

El 99'1% de los casos corresponden con hombres (2202 de los 2224) y solo el 0'85% fueron mujeres (19 de los 2224). Esto pone de manifiesto una clara predominancia de la infección en el sexo masculino.

En cuanto a las características de la transmisión y probable origen de la infección, 1893 casos (85'11%) se identificaron a sí mismos como hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y/o habían mantenido relaciones sexuales en los días previos a desarrollar la infección. En 415 casos (18'66%) se identificaron viajes internacionales, en su gran mayoría a países europeos y no a países endémicos. Cabe destacar que 59 casos, de 5 artículos diferentes^(21,23,28,29,39), se relacionaron con la participación en un evento del orgullo LGTBIQ celebrado en Gran Canaria (España) en mayo de 2022. Solo se pudo identificar contacto con un caso confirmado o con una persona con síntomas en 46 casos (2'07%). En uno de los artículos (Pérez Duque et al.⁽²⁵⁾) se recoge la existencia de contacto con animales en 3 de sus casos (0'13%). Iñigo Martínez et al.⁽³⁹⁾ registró 72 casos que convivían con mascotas (45 perros y 29 gatos).

Se dispone de información acerca de sus manifestaciones clínicas de 1588 casos procedentes de 21 artículos del total de 24 analizados. De estos, el 97% presentaron lesiones cutáneas, siendo esta la manifestación más frecuente. Las lesiones van evolucionando desde pápulas, a vesículas y a pústulas. Lo más frecuente es que los pacientes presenten una combinación de las diferentes formas debido a la evolución asincrónica de las mismas. Existen también casos cuyas lesiones no pasaron por todas las fases de evolución. La localización más común es la región anogenital. Cerca del 80% presentaron lesiones en esta zona, siendo en la mayoría el primer lugar de aparición. Aunque pueden presentarse de forma aislada en esta región, en muchos casos se diseminaron por otras partes del cuerpo, incluyendo las extremidades, el tronco, la mucosa orofaríngea y la cara. En torno a un 70% de los casos presentaron afectación cutánea más allá de la región anogenital y oral. En todos los casos de los que se dispone de información, las lesiones curaron sin dejar cicatriz.

Otra de las manifestaciones clínicas más frecuentes fue la presencia de linfadenopatía, estando presente en el 61'5% de los casos. Su localización principal fue a nivel inguinal, aunque también se han descrito a nivel cervical y axilar en menor frecuencia.

El resto de las manifestaciones clínicas descritas corresponden con síntomas típicos de un síndrome pseudogripal, incluyendo fiebre, astenia, mialgia, escalofríos y dolor de cabeza. En torno a un 70% de los casos presentaron alguno de estos síntomas, siendo la fiebre el más frecuentemente referido (63'85%). Algunos casos (19'46%) presentaron odinofagia y/o faringitis, en relación con la afectación de la mucosa orofaríngea. Para más detalles acerca de las manifestaciones clínicas, consultar **Tabla 1**.

Solo en 12 de los artículos se menciona la aparición de complicaciones. Esto se traduce en que el 23'4% (372) de los casos de los que se dispone de información clínica (1588) presentaron alguna complicación. La más frecuentemente descrita es la aparición de proctitis (222), representando el 59'7% de todas. El 19'9% de los casos con complicaciones presentaron dolor en la región ano-rectal (74), y el 12'36% presentó edema de pene (46).

Las complicaciones relacionadas con la sobreinfección bacteriana (aparición de celulitis o abscesos) representaron el 5'4% del total. Otras complicaciones más graves como epiglotitis, miocarditis, afectación ocular, infección del tracto respiratorio inferior o perforación rectal fueron descritas de forma aislada. Estos resultados reflejan que la aparición de complicaciones no fue frecuente y que, de aparecer, fueron locorreccionales y en su mayoría rectales.

Todos los casos analizados se recuperaron, siendo la tasa de mortalidad de 0.

Del total de casos analizados, se registraron 643 (29%) individuos convivientes con una infección por VIH. En 387 consta seguimiento adecuado de una terapia antirretroviral, aunque podemos decir que en prácticamente la totalidad de los casos la infección estaba controlada. Se registró también la presencia de una o más ETS concomitantes en 226 casos (10'16%), siendo las más frecuente la infección por *Neisseria gonorrhoeae* (88 casos de gonorrea), *Treponema pallidum* (59 casos de sífilis) y *Chlamydia trachomatis* (56 casos). Se detectaron además 5 infecciones por VIH no diagnosticadas, que consten. Estos datos orientan a la existencia de prácticas de riesgo comunes.

Constan 98 individuos que recibieron en algún momento la vacuna frente a la viruela humana, extraídos de 5 de los artículos (17,22,23,34,38). Esto representa un 4'4% del total de casos analizados. Cabe destacar que en muchos de los artículos no se menciona o no se disponen de datos de vacunación de los pacientes. Sin embargo, teniendo en cuenta esto y que la mayoría de los pacientes son menores de 50 años, podemos decir que la tasa de vacunación en la población estudiada es muy pequeña.

	Autor	Año	País	Nº casos	Edad (años) y sexo (M/F)	Factores de transmisión	Manifestaciones clínicas	Localización lesiones cutáneas	Complicaciones	Desenlace
1	Selb et al. (21)	2022	Alemania	521	Edad media: 38 (20-67) M (521)	HSH (349) Antecedente de viaje (54) Gran Canaria (15)	No mencionado	No mencionado	No mencionado	No mencionado
2	Tarín Vicente et al. (17)	2022	España	181	Edad media: 37 (19-58) M (175) F (6)	HSH (166) Antecedente de viaje (26)	Lesiones cutáneas (100%) papulares (38) vesiculares (47) pustulosas (162) Síndrome pseudogripal (147) Linfadenopatía (153)	Región genital (100) Región perianal (66) Región oral (45) Región perioral (51) Manos y pies (108) Tronco y extremidades (104)	Proctitis (45) Tonsilitis (19) Edema de pene (15) Exantema (8) Absceso cutáneo bacteriano (6)	100% recuperados
3	Thornhill et al. (22)	2022	16 países	528	Edad media: 38 (18-68) M (527)	HSH (519) Antecedente de viaje (147)	Lesiones cutáneas (500, de las cuales vesiculopustulosas 291) Afectación mucosa (217) Fiebre (330) Linfadenopatía (295) Faringitis (113) Dolor de cabeza (145)	Región anogenital (383) Cara (134) Tronco o extremidades (292) Palmas o plantas (51)	Proctitis (75) Epiglotitis (1) Miocarditis (2)	100% recuperados
4	Antinori et al. (23)	2022	Italia	4	Edad media: 30 M (4)	HSH (4) Antecedente de viaje (4) Gran Canaria (3)	Lesiones cutáneas asincrónicas (100%) Fiebre (2) Linfadenopatía inguinal (2) Mialgia (1)	Región genital (3) Tronco (3) Extremidades (3) Región anal (2) Plantas (1) Mano (1) Cabeza (1)	Linfadenitis inguinal (1)	100% recuperados
5	Minhaj et al. (24)	2022	USA	17	Edad media: 40 (28-61) M (17)	HSH (16) Antecedente de viaje (14)	Lesiones cutáneas (100%, vesículas y pústulas) Escalofríos (12) Astenia (11) Linfadenopatía (9) Fiebre (7)	Brazos (9) Tronco (9) Piernas (8) Cara (7) Palmas (6) Región perianal (6) Oral (5) Cuello (5) Región genital (4) Plantas (4)	No mencionado	No mencionado
6	Pérez Duque et al. (25)	2022	Portugal	27	Edad media: 33 (22-51) M (27)	HSH (18) Antecedente de viaje (4) Contacto con animales (3)	Exantema (14) Linfadenopatía inguinal (14) Fiebre (13) Astenia (7) Dolor de cabeza (7) Úlceras y vesículas genitales (6) Úlceras anales (5) Vesículas anales (4) Mialgia (5)	Región genital y anal	No mencionado	100% recuperados

Tabla 1 (inicio): Artículos incluidos en la revisión sistemática y datos analizados.

7	Vivancos et al. (26)	2022	Reino Unido	86	Edad media: 38 (32-43) M (79) F (7)	HSH (66) Antecedente de viaje (18)	No mencionado	No mencionado	No mencionado	No mencionado
8	Hammerschlag et al. (27)	2022	Australia	1	30 M	HSH y Antecedente de viaje	Lesiones cutáneas. Fiebre y malestar. Linfadenopatía	Región genital, tronco, extremidades, palmas y cara	Celulitis bacteriana	Recuperado
9	Bížová et al. (28)	2022	República Checa	1	34 M	HSH y Antecedente de viaje (Gran Canaria)	Lesiones cutáneas. Úlcera amigdalár. Fiebre. Adenopatía inguinal	Cara. Región perianal. Mucosa orofaríngea. Tronco	No mencionado	No mencionado
10	Ferraro et al. (29)	2022	Italia	29	Edad media: 36 (20-54) M (26) F (1)	HSH (16) Antecedente de viaje (23) Gran Canaria (13)	No mencionado	No mencionado	No mencionado	No mencionado
11	Patrocínio-Jesus et al. (30)	2022	Portugal	1	31 M	HSH	Lesiones cutáneas. Fiebre. Dolor de garganta. Linfadenopatía inguinal	Región genital. Cara. Palmas	No mencionado	Recuperado
12	Mileto et al. (31)	2022	Italia	1	33 M	HSH y Antecedente de viaje	Lesiones cutáneas. Síndrome pseudogripal. Linfadenopatías inguinales	Región perianal. Cara. Codos. Tronco. Pie	No mencionado	Recuperado
13	Claro et al. (32)	2022	Brasil	1	41 M	Antecedente de viaje (Europa)	Lesiones cutáneas	No mencionado	No mencionado	No mencionado
14	Oprea et al. (33)	2022	Rumanía	1	26 M	HSH	Lesiones cutáneas vesiculopustulosas. Fiebre. Disfagia, hiperemia faríngea y petequias palatinas. Linfadenopatías inguinales y cervicales	Región genital, anal, perianal y rectal. Cuello, tronco y extremidades. Planta	Dolor severo en la región ano-rectal	Recuperado
15	Orviz et al. (34)	2022	España	48	Edad media: 35 M (48)	HSH (42)	Lesiones cutáneas (45) Linfadenopatías inguinales (30) Otras linfadenopatías (9) Astenia (32) Mialgia (25) Dolor de cabeza (25) Fiebre (25) Tos (8) Congestión nasal (4)	Región genital (26) Extremidades superiores (20) Región perianal (17) Tronco (16) Cara (12) Extremidades inferiores (10) Región perioral (9) Palmas y plantas (2)	Proctitis (13) Uretritis (7)	100% recuperados

Tabla 1 (continuación)

16	Girometti et al. (35)	2022	Reino Unido	54	Edad media: 41 M (54)	HSH (54) Antecedente de viaje (25)	Lesiones cutáneas (54) Astenia (36) Fiebre (31) Linfadenopatía (30) Mialgia (16) Dolor de garganta (11) Lesiones mucosa orofaríngea (4)	Región genital (33) Extremidades (27) Región perianal (24) Tronco (14) Cara (11)	Celulitis (6)	100% recuperados
17	Yang et al. (36)	2022	Taiwan	1	20 M	Antecedente de viaje (Alemania)	Lesiones cutáneas. Linfadenopatía inguinal. Fiebre. Dolor de garganta. Mialgia	No mencionado	No mencionado	No mencionado
18	Jang et al. (37)	2022	Corea del Sur	1	34 M	Antecedente de viaje (Alemania) Contacto con un caso	Lesiones cutáneas. Úlcera genital. Dolor de cabeza. Linfadenopatías inguinales. Dolor de garganta. Fiebre.	Región perioral. Tronco. Región genital. Extremidades	No mencionado	No mencionado
19	Peiró-Mestres et al. (38)	2022	España	12	Edad media: 38'5 (32-52) M (12)	HSH (12) Contacto sexual con un caso confirmado (4) Antecedente de viaje (1)	Lesiones cutáneas (12) Síndrome pseudogripal (11) Fiebre (4) Odinofagia (2) Lengua ulcerada (1)	Región genital (5) Región perianal (4) Región anal (2) Tronco (4) Extremidades superiores (2) Extremidades inferiores (1)	Proctitis (3) Proctalgia (1)	No mencionado
20	Iñigo Martínez et al. (39)	2022	España	508	Edad media: 35 (18-67) M (503) F (5)	HSH (427) Antecedente de viaje (38) Gran Canaria (27)	Lesiones cutáneas (498) Linfadenopatía (311) Fiebre (324) Astenia (238) Mialgia (185) Dolor de cabeza (162) Odinofagia (143)	Región anogenital y/o perineal (359) Extremidades (222) Cara (177) Pecho y/o abdomen (159) Espalda (132) Palmas y/o palmas (124)	Proctitis (81)	No mencionado

Tabla 1 (continuación)

21	Patel et al. ⁽¹¹⁾	2022	Reino Unido	197	Edad media: 38 (21-67) M (197)	HSH (196) Antecedente de viaje (54) Contacto con caso / persona con síntomas (41)	Lesiones mucocutáneas (197) Fiebre (122) Linfadenopatía (114) Mialgia (62) Dolor de garganta (33) Afectación amigdalal (9)	Región genital (111) Región anal/perianal (82) Extremidades (74) Cara (71) Tronco (70) Manos/pies (56) Mucosa orofaríngea (27)	Dolor rectal (71) Edema de pene (31) Proctitis (5) Abscesos perianales /inguinales (3) Abscesos amigdalares (2) Afectación ocular (2) Perforación rectal (1) Infección bacteriana secundaria necrotizante (1) Retención urinaria e infección bacteriana del tracto respiratorio inferior (1)	100% recuperados
22	Noe et al. ⁽⁴⁰⁾	2022	Alemania	2	26, 32 M (2)	HSH (2)	Lesiones cutáneas (2) Síndrome pseudogripal (1) Disfagia y tonsilitis (1) Tos (1) Linfadenopatía inguinal (1)	Tronco, extremidades y cabeza.	Dolor anal (1)	Recuperados
23	Pembi et al. ⁽⁴¹⁾	2022	Nigeria	1	30 M	Ninguno identificado	Lesiones cutáneas vesiculopapulosas diseminadas. Fiebre. Linfadenopatías inguinales y cervicales	Cara, cabeza y cuello. Región genital e inguinal. Nalgas. Tronco. Extremidades. Palmas y plantas.	No mencionado	Recuperado
24	Ortiz-Martínez et al. ⁽⁴²⁾	2022	USA	1	36 M	HSH y Antecedente de viaje	Lesiones cutáneas. Linfadenopatías (inguinal, cervical y axilar). Dolor de garganta.	Región genital. Cuello. Muslo. Pezón	Celulitis bacteriana	Recuperado

Tabla 1 (final): Artículos incluidos en la revisión sistemática y datos analizados.

4. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática evaluamos las características del brote del año 2022 de MPXV, basándonos en los datos de 2224 casos a nivel mundial, principalmente a nivel europeo.

Durante los brotes previos descritos en la literatura científica, la población más afectada eran los niños. Nuestros resultados muestran un aumento de la edad media de infección, afectando principalmente a la población adulta. Esta tendencia al aumento de la edad de los casos se ha ido describiendo en las últimas décadas, a partir de la erradicación del virus de la viruela humana en 1980 y coincidiendo con el cese posterior en su vacunación de forma rutinaria. La capacidad del virus de la viruela humana para infectar al humano era mucho mayor que la del virus de la viruela del mono, por lo que representaba el principal virus circulante. Al ser erradicado, el MPXV adquiere un mayor protagonismo poco a poco ⁽⁴³⁾.

Se ha demostrado que la vacuna frente a la viruela humana ofrece protección cruzada frente a la viruela del mono ⁽⁴⁴⁾. El cese de la vacunación eliminó esta protección cruzada en los individuos que no llegaron a ser vacunados y disminuyó nuestra inmunidad frente a los orthopoxvirus. Actualmente, esto condiciona un aumento de la susceptibilidad de los individuos por debajo de los 50 años a la infección, por no haber nacido o ser muy jóvenes cuando aún existían campañas de vacunación contra ella. Además, la inmunidad proporcionada por la vacuna puede verse disminuida con el paso del tiempo, lo que también condiciona un aumento de la susceptibilidad. Más del 90% de los casos ocurridos en las últimas décadas corresponden con individuos no vacunados ⁽⁹⁾.

Además, otro factor a tener en cuenta en cuanto a la concentración de los casos en el brote actual en la población adulta es la tendencia a afectar a hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Esto también se relaciona con la clara predominancia de la infección en el sexo masculino frente al sexo femenino. Este dato epidemiológico que reflejan los resultados es muy relevante para entender los cambios en las vías de contagio, sus implicaciones en la transmisión de la enfermedad entre humanos y qué medidas se pueden adoptar para su control.

De los casos que se reconocieron a sí mismos como HSH, la mayoría refirieron prácticas sexuales de riesgo (parejas sexuales múltiples y/o anónimas en las semanas previas, sexo sin protección, uso de drogas durante el sexo, etc). Se registró la presencia de enfermedades de transmisión sexual concomitantes en un porcentaje no desdeñable de pacientes afectados. En torno a un 30% de los casos de nuestra revisión eran portadores de VIH.

El estado inmunológico de los pacientes puede influir en la evolución de la enfermedad. Aquellos pacientes VIH positivos con mal control y un recuento bajo de CD4 desarrollarán una enfermedad de curso grave de forma mucho más probable. El 60% de los pacientes con VIH de los artículos seleccionados constaban como adherentes a un tratamiento antirretroviral eficaz con buen control. En el resto de los casos no se disponía de datos, pero podemos decir que generalmente la infección se encontraba controlada.

Por tanto, no se aprecia un aumento de las complicaciones ni de la necesidad de hospitalización que resulte destacable. Parece que la presencia o no de infección por VIH no influye en el transcurso de la enfermedad por MPXV siempre y cuando el estado inmunológico sea bueno. Tampoco se ha demostrado, de momento, que ser portador de VIH favorezca el contagio por MPXV, aunque es cierto que ambos virus comparten ciertos comportamientos de riesgo para su transmisión.

El cuadro clínico presente en el brote de 2022 difiere del clásico asociado a la enfermedad. Los tiempos de incubación ahora son más cortos (la media se sitúa en 7-8 días ^(17,18,22)). Esto se ha relacionado con que la vía de transmisión principal es la inoculación directa del virus durante el contacto sexual. La exposición invasiva clásicamente se ha asociado a tiempos de incubación menores ⁽¹⁸⁾.

El número de lesiones cutáneas es muy variable (desde unas pocas lesiones aisladas hasta miles de lesiones diseminadas). En brotes previos en países endémicos, muchos casos se presentaban con cuadros diseminados con cientos de lesiones. En el actual, lo más frecuente es ver cuadros con pocas lesiones, como mucho pocas decenas, e incluso hay casos registrados con lesiones aisladas. Presentar mayor número de lesiones (100-1000) es ahora mucho más infrecuente.

Clásicamente las lesiones cutáneas se presentaban de forma inicial en la cara, para posteriormente diseminarse por el resto del cuerpo de forma centrífuga ⁽²⁴⁾, sin una clara predominancia por ningún área corporal. En los casos en los que la diseminación no era completa, la tendencia era a que aparecieran en la mitad superior del cuerpo. Nuestros resultados demuestran que ahora las lesiones aparecen principalmente en la región genitoanal, pudiendo ser el único lugar afectado. En muchos casos también aparecieron en la región perioral. Esto es una importante diferencia con respecto a la presentación que se consideraba hasta la fecha típica. Posteriormente a la aparición en estas localizaciones, los resultados muestran que es frecuente que aparezcan lesiones también en otras regiones corporales, sobre todo en tronco y extremidades. En base a esto, podríamos afirmar que las lesiones cutáneas pueden aparecer en cualquier parte de la superficie corporal, aunque es más frecuente en las regiones descritas.

La afectación de la mucosa anorectal es frecuente, dando lugar a proctitis, la principal complicación de los pacientes infectados en este brote. La aparición de lesiones en la mucosa orofaríngea es menos frecuente, y se asocia con odinofagia y disfagia.

La presentación de las lesiones de forma inicial en las regiones genital y oral sugiere que estos sean los lugares de inoculación del virus. Los hombres que refieren haber tenido sexo anal receptivo presentan con mayor frecuencia proctitis, y los que refieren haber tenido sexo oral receptivo es más común que presenten afectación orofaríngea, incluyendo tonsilitis ⁽¹⁷⁾. Esto es congruente con que el contagio tenga lugar de forma mayoritaria mediante inoculación durante el contacto sexual estrecho, algo en lo que coinciden todos los estudios realizados.

El cuadro típico de la enfermedad también describía lesiones cutáneas que evolucionan de forma secuencial y homogénea, pasando por estadio de mácula a pápulas, vesícula, pústula y finalmente una costra, que termina por desprenderse. Se consideraba la forma pustulosa muy característica de la enfermedad. Actualmente, los datos indican que no siempre las lesiones pasan por todos los estadios. Se han descrito ocasiones en las que el paciente no presentó la forma típica de pústula, y casos en los que aparecieron pseudopústulas (sin contenido purulento, con contenido sólido) (11). La presencia de lesiones de contenido sólido facilita el diagnóstico diferencial con otras patologías causadas por herpesvirus, cuyas lesiones son de contenido líquido.

Además, la evolución de las lesiones en este brote se ha descrito como asíncrona. Los casos en los que se registraron lesiones cutáneas en diferentes estadios de evolución sugieren la posibilidad de que exista autoinoculación y que esto favorezca la diseminación de las lesiones a lo largo del transcurso de la enfermedad (11).

Es típica la aparición de síntomas sistémicos (fiebre, astenia, mialgia, escalofríos, linfadenopatías, dolor de cabeza, dolor de garganta) y hasta ahora se consideraba que su aparición era previa a la de las lesiones cutáneas. Durante este brote, se ha visto que estos síntomas pueden aparecer a la vez que aparecen las primeras lesiones cutáneas, en los días previos o de forma posterior. Aunque no es lo más habitual, pueden darse cuadros clínicos en los que solamente haya lesiones cutáneas sin otra sintomatología. Por tanto, la ausencia de fiebre y otra sintomatología sistémica no permite descartar la presencia de la enfermedad.

Teniendo en cuenta todas las características clínicas de la enfermedad actualmente, la sospecha diagnóstica debe establecerse ante cualquier paciente con datos epidemiológicos de riesgo y con lesiones sospechosas (esto incluye lesiones en la región anogenital y lesiones mucosas aisladas) y/o un cuadro pseudogripal. La presencia de linfadenopatía inguinal es muy indicativa de la enfermedad y debe condicionar una alta sospecha si el contexto clínico y epidemiológico es concordante. Sin embargo, no siempre aparece, por lo que su ausencia no permite descartar la posibilidad de estar ante un caso de viruela del mono. El diagnóstico diferencial es difícil debido a los cambios en el patrón clínico. Por ello, es importante difundir información entre el personal sanitario acerca de todas las posibles manifestaciones clínicas. Esto facilitará que se establezca una sospecha diagnóstica.

Para confirmar el diagnóstico, es necesario realizar pruebas diagnósticas de laboratorio confirmatorias de la presencia del virus. El método de elección es realizar técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) con material tomado de las lesiones. En los casos en los que no se han detectado lesiones todavía, pero exista una muy alta sospecha (grupo de riesgo y/o contacto con un caso, con aparición o no de fiebre u otros síntomas sistémicos), lo más adecuado sería mantener la vigilancia y establecer medidas de aislamiento hasta poder descartar o confirmar la presencia de la enfermedad.

Por otra parte, los resultados nos permiten afirmar que la mortalidad ha disminuido en el brote actual con respecto a los previos. Esto puede explicarse gracias a que los niños eran los más afectados en los brotes anteriores, y las tasas de mortalidad han demostrado ser mayores en la población pediátrica.

Los niños e inmunodeprimidos son más susceptibles a desarrollar complicaciones (neumonía, encefalitis, miocarditis, sepsis, etc) que lleven a un curso grave de la enfermedad. Esto condiciona una mortalidad infantil aumentada y mayores tasas de hospitalización, también en países desarrollados. En los brotes del siglo pasado, todas las muertes registradas en la literatura científica fueron en población pediátrica. A partir de los 2000, la tasa de mortalidad se reduce.

En el brote de 2022, las complicaciones graves aparecieron de forma aislada. Lo más común es que la enfermedad siga un transcurso leve y sea autolimitada, resolviéndose en 2-4 semanas. De aparecer complicaciones, lo frecuente es que sean las menos graves. Aquí se incluyen el dolor anorectal, el edema genital y las sobreinfecciones. La necesidad de hospitalización durante este brote por tanto fue baja. En los casos en los que se requirió, los objetivos principales fueron el aislamiento, el control del dolor con analgesia o la necesidad de tratamiento antibiótico. Nuestros resultados señalan a la proctitis como la principal complicación a vigilar en estos pacientes.

También puede influir en el descenso de la tasa de mortalidad y complicaciones que el linaje del virus descrito en este brote se clasificó como clado 2b. Este linaje es similar a cadenas circulantes en el brote nigeriano de 2017 y guarda una gran relación con el clado 2 de África occidental, clásicamente descrito como menos virulento y con menores tasas de mortalidad (< 0.1%) (2,17).

Además del aumento de la edad media de infección y factores virales, cabe destacar el papel en la reducción de la mortalidad del desarrollo de antivirales y medidas de soporte para el manejo y control de la enfermedad. Los casos que han terminado de forma fatal son raros fuera de África. No podemos pasar por alto que los países endémicos, en los que hasta 2022 se concentraban la mayoría de los casos, son países en vías de desarrollo. La disponibilidad de atención médica adecuada en ellos es menor que en los países desarrollados, donde registramos actualmente un mayor número de casos.

Todos los datos apoyan que el contacto sexual sea la principal vía de transmisión actualmente. Las lesiones primarias se ha visto que aparecen en las regiones corporales con mayor contacto directo durante la relación sexual. Además, el brote actual está muy concentrado en pacientes HSH. Si las vías de transmisión principal fueran otras, como la vía aérea a través de gotas respiratorias, sería esperable la afectación de un grupo más heterogéneo. Además, se ha descrito una mayor carga viral en las muestras tomadas de las lesiones cutáneas con respecto a las muestras del tracto respiratorio (17). Esto también va a favor de una menor importancia de la transmisión por vía aérea en la actualidad. No podemos descartar la relevancia de la transmisión por fómites como fuente de infección.

El hecho de que no todos los pacientes interrogados afirmen haber mantenido un contacto estrecho con una persona afectada sugiere la existencia de un periodo infeccioso previo a la aparición de la sintomatología. Las presentaciones atípicas, en forma de lesiones solitarias o tonsilitis, que no se asociaban con la enfermedad hasta ahora y que dificultan el diagnóstico diferencial con otras patologías, son otra explicación alternativa a que muchos hayan podido pasar inadvertidos.

Se considera que el caso índice del brote registrado en Reino Unido en mayo de 2022 se relaciona con la importación de la enfermedad desde Nigeria. Posteriormente, se registraron casos en Reino Unido en los que no se determinó relación ni con los países endémicos ni con otros casos (11,26,35). A partir de ahí, numerosos estudios afirmaron la existencia de transmisión comunitaria del virus. Los casos analizados en esta revisión sistemática en los que se identificaron antecedentes de viaje consistían casi en su totalidad en viajes a países europeos. No se pudo establecer relación con los países endémicos. Esto, junto con el rápido aumento de los casos, es muy indicativo de que existe virus circulando en la comunidad en países hasta ahora considerados no endémicos, lo que representa un cambio muy importante en su comportamiento.

Aunque este brote afecta principalmente a hombres que tienen sexo con hombres, en los que además se asocian prácticas de riesgo para la transmisión de ETS, la tendencia de la enfermedad ya se ha visto que es cambiante y puede ser que varíe en un futuro no muy lejano. Cualquier persona, sin importar su sexo u orientación sexual, es susceptible de contraer y de transmitir el virus a través del contacto con una persona infectada (24). La expansión del brote con un rápido aumento de los casos plantea la posibilidad de que la enfermedad termine por afectar a las poblaciones más vulnerables: los niños e inmunodeprimidos.

El manejo clínico de la enfermedad tiene dos pilares fundamentales. Por un lado, el tratamiento de soporte para reducir la sintomatología y vigilar y prevenir la aparición de posibles complicaciones. Por otro lado, el uso de antivirales para reducir la actividad del virus y prevenir un curso grave.

El tratamiento de soporte se basa principalmente en el uso de analgésicos y antiinflamatorios para garantizar el bienestar del paciente. Las lesiones cutáneas pueden llegar a ser muy dolorosas, especialmente si hay afectación mucosa. En los casos con prurito en relación con las lesiones cutáneas puede ser de utilidad el uso de antihistamínicos. Para el manejo los síntomas sistémicos (fiebre, astenia, mialgias, dolor de cabeza, etc) también es útil el uso de fármacos analgésicos y antipiréticos.

Durante el brote actual, hemos visto que lo más frecuente es que la enfermedad siga un curso leve que no requiera de ingreso hospitalario. La necesidad de recibir un tratamiento hospitalario y una vigilancia más estrecha viene determinada por la aparición de sintomatología grave y/o complicaciones. Estos pacientes pueden requerir analgésicos más potentes. En aquellos pacientes con afectación orofaríngea importante pueden aparecer dificultades para la alimentación y esto puede condicionar un riesgo mayor de deshidratación y la necesidad de sueroterapia. Las lesiones anogenitales pueden complicarse con la aparición de úlceras o abscesos que necesiten drenaje, desbridamiento y un cuidado con curas de forma más especializada. La presencia de infecciones bacterianas secundarias importantes que requieran tratamiento antibiótico intravenoso también conducen a la necesidad de ingreso.

La proctitis es la complicación más frecuente, como ya hemos comentado, y la que más preocupa en cuanto a vigilancia. Es mal tolerada porque cursa con dolor intenso que puede requerir analgésicos potentes. Los anestésicos tópicos pueden ser de utilidad. Para el manejo del dolor asociado con la defecación puede ser útil el uso de laxantes que eviten el estreñimiento en estos pacientes.

Existen tres fármacos antivirales prometedores cuya eficacia en el manejo de la enfermedad aún está en estudio: Tecovirimat, Cidofovir y Brincidofovir. Su uso es de momento exclusivo para el manejo de pacientes seleccionados que presenten manifestaciones graves (desarrollo de complicaciones como encefalitis, proctitis o faringitis graves o infecciones oculares) o pacientes con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave (inmunodeprimidos, niños menores de 8 años, embarazadas o con comorbilidades) (2,15). El Tecovirimat es de administración intravenosa y oral, el Cidofovir intravenosa y tópica y Brincidofovir únicamente oral. El Cidofovir tiene como limitación su nefrotoxicidad (contraindicado en pacientes con datos de insuficiencia renal). Brincidofovir es su alternativa oral y parece ser más seguro a nivel renal. Sin embargo, se han descrito casos de hepatotoxicidad (2,5). El único de los tres, aprobado para su uso en Europa por la Agencia Europea del Medicamento, es el Tecovirimat (45).

La vacuna frente a la viruela humana IMVANEX ha sido también aprobada por la EMA para su uso frente a la viruela del mono (46). Es útil tanto para la prevención en grupos de riesgo, administrándose preexposición, como para el manejo postexposición (contacto estrecho con piel o mucosas de un caso confirmado o contacto con muestras de laboratorio) (21). En este segundo caso, se recomienda administrar en los 4 días posteriores a la exposición. Puede administrarse también en personas inmunodeprimidas. El acortamiento del periodo de incubación del virus y la dificultad para establecer una sospecha diagnóstica y rastrear a los contactos, condicionan que lo más efectivo para su control sea priorizar la administración de la vacuna preexposición a grupos de alto riesgo, en lugar de la profilaxis postexposición (17).

Para el correcto manejo de la situación es importante llevar a cabo campañas de concienciación orientadas tanto al personal sanitario, como a los grupos de más riesgo y al resto de la población general. A través de ellas se debe evitar la estigmatización de la enfermedad, reducir el impacto de la desinformación, concienciar e informar acerca de las conductas de riesgo, de las manifestaciones y de las medidas a adoptar.

Lo primordial para cortar las cadenas de transmisión del virus es identificar de forma precoz a las personas afectadas, proceder al aislamiento de los casos y rastrear a los posibles contactos. La vacunación post exposición puede ser útil en estos casos. La identificación tanto de los contactos del caso como de la posible fuente de infección resulta especialmente complicada debido a la implicación de relaciones sexuales anónimas en la transmisión durante este brote. Dada la falta de necesidad de ingreso hospitalario en la mayoría de los casos y según los hallazgos hasta la fecha, sería suficiente con implementar medidas de aislamiento de contacto en el domicilio del paciente e insistir en la evitación de prácticas sexuales mientras persistan las lesiones cutáneas. La vacunación masiva podría ser una opción en las áreas endémicas. En los países afectados por el brote actual, de momento no sería una medida a plantear (43). Teniendo en cuenta los resultados de nuestra revisión, lo recomendable sería vacunar a hombres que tienen sexo con hombres mayores de 18 años con cambios frecuentes en sus parejas sexuales, por ser estos los que presentan un mayor riesgo de exposición e infección, de momento.

5. CONCLUSIONES

- El de 2022 ha sido el mayor brote de Mpox fuera de África registrado hasta la fecha.
- En dicho brote, se han apreciado cambios en el patrón de transmisión y en el patrón clínico de la enfermedad.
- Se ha constatado la transmisión entre humanos, asociada fundamentalmente a las prácticas sexuales. Más del 90% de los casos han sido varones, en su mayoría reconocidos HSH. Los casos en mujeres y niños publicados son excepcionales.
- Debido a la transmisión a través del contacto sexual, la afectación cutánea ha sido en muchos casos genital y/o perineal y de la mucosa en regiones con mayor exposición, con afectación en canal anal y orofaringe.
- Los casos graves han sido poco frecuentes.
- Las personas que viven con VIH e inmunosupresión severa tienen mayor riesgo de presentar una afectación más extensa y grave, no así las que tienen adecuada situación inmunológica.
- Para su mayor control, es necesaria la caracterización y el aislamiento precoz de los casos. Los profesionales deben disponer de herramientas que les faciliten la identificación de los grupos de riesgo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- La implementación de la vacunación de los grupos con mayor riesgo de contagio y su acceso a ella es una medida a valorar por las instituciones responsables.
- Es necesario realizar un esfuerzo global y establecer medidas preventivas para el control de brotes epidémicos de enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO recommends new name for monkeypox disease [Internet]. World Health Organization. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease>
2. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, et al. Monkeypox. *The Lancet*. 7 de enero de 2023;401(10370):60-74.
3. Viruela símica [Internet]. World Health Organization. 2022 [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
4. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries [Internet]. World Health Organization. 2022 [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
5. Marraha F, Al Faker I, Chahoub H, Benyamna Y, Rahmani N, Gallouj S. Monkeypox 2022 Outbreak: How Alarming Is the Situation? *Epidemiological and Clinical Review. Clin Pract.* febrero de 2023;13(1):102-15.
6. Mandja BAM, Brembilla A, Handschumacher P, Bompangue D, Gonzalez JP, Muyembe JJ, et al. Temporal and Spatial Dynamics of Monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000-2015. *EcoHealth*. septiembre de 2019;16(3):476-87.
7. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14 de septiembre de 2010;107(37):16262-7.
8. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 1 de agosto de 2019;19(8):872-9.
9. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 11 de febrero de 2022;16(2):e0010141.
10. Gross E. Update on Emerging Infections: News From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: Multistate Outbreak of Monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *Ann Emerg Med*. noviembre de 2003;42(5):660-4.
11. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, Fontoura DDS, Mason CY, Daunt A, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ*. 28 de julio de 2022;378:e072410.

12. CDC. Mapa mundial del brote de viruela símica del 2022. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
13. Declaración del Director General de la OMS en la rueda de prensa celebrada tras la reunión del Comité de Emergencias del RSI sobre el brote de viruela símica en varios países - 23 de julio de 2022 [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2022 [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/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>
14. Chen N, Li G, Liszewski MK, Atkinson JP, Jahrling PB, Feng Z, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology*. 15 de septiembre de 2005;340(1):46-63.
15. Factsheet for health professionals on mpox (monkeypox) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
16. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox. *Infect Dis Clin North Am*. diciembre de 2019;33(4):1027-43.
17. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *The Lancet*. 27 de agosto de 2022;400(10353):661-9.
18. Miura F, Ewijk CE van, Backer JA, Xiridou M, Franz E, Coul EO de, et al. Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Eurosurveillance*. 16 de junio de 2022;27(24):2200448.
19. Mpox (monkeypox): case definitions [Internet]. UK Health Security Agency. 2023 [citado 9 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-case-definitions>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.
21. Selb R, Werber D, Falkenhorst G, Steffen G, Lachmann R, Ruscher C, et al. A shift from travel-associated cases to autochthonous transmission with Berlin as epicentre of the monkeypox outbreak in Germany, May to June 2022. *Eurosurveillance*. 7 de julio de 2022;27(27):2200499.
22. 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. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2022;387(8):679-91.

23. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Eurosurveillance*. 2 de junio de 2022;27(22):2200421.
24. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, Schultz J, Foote M, Davidson W, et al. Monkeypox Outbreak — Nine States, May 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 10 de junio de 2022;71(23):764-9.
25. Pérez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Eurosurveillance*. 2 de junio de 2022;27(22):2200424.
26. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, Balasegaram S, Bell A, Bishop L, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Eurosurveillance*. 2 de junio de 2022;27(22):2200422.
27. Hammerschlag Y, MacLeod G, Papadakis G, Sanchez AA, Druce J, Tairaoa G, et al. Monkeypox infection presenting as genital rash, Australia, May 2022. *Eurosurveillance*. 2 de junio de 2022;27(22):2200411.
28. Bížová B, Veselý D, Trojáněk M, Rob F. Coinfection of syphilis and monkeypox in HIV positive man in Prague, Czech Republic. *Travel Med Infect Dis*. 1 de septiembre de 2022;49:102368.
29. Ferraro F, Caraglia A, Rapiti A, Cereda D, Vairo F, Mattei G, et al. Letter to the editor: multiple introductions of MPX in Italy from different geographic areas. *Eurosurveillance*. 9 de junio de 2022;27(23):2200456.
30. Patrocínio-Jesus R, Peruzzu F. Monkeypox Genital Lesions. *N Engl J Med*. 7 de julio de 2022;387(1):66-66.
31. Mileto D, Riva A, Cutrera M, Moschese D, Mancon A, Meroni L, et al. New challenges in human monkeypox outside Africa: A review and case report from Italy. *Travel Med Infect Dis*. 1 de septiembre de 2022;49:102386.
32. Claro IM, Romano CM, Candido D da S, Lima EL de, Lindoso JAL, Ramundo MS, et al. Shotgun metagenomic sequencing of the first case of monkeypox virus in Brazil, 2022. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 24 de junio de 2022;64:e48.
33. Oprea C, Ianache I, Piscu S, Tardei G, Nica M, Ceausu E, et al. First report of monkeypox in a patient living with HIV from Romania. *Travel Med Infect Dis*. 1 de septiembre de 2022;49:102395.
34. Orviz E, Negredo A, Ayerdi O, Vázquez A, Muñoz-Gomez A, Monzón S, et al. Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): Clinical and virological aspects. *J Infect*. 1 de octubre de 2022;85(4):412-7.

35. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan A, Tittle V, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. *Lancet Infect Dis*. 1 de septiembre de 2022;22(9):1321-8.
36. Yang ZS, Lin CY, Urbina AN, Wang WH, Assavalapsakul W, Tseng SP, et al. The first case of monkeypox virus infection detected in Taiwan: awareness and preparation. *Int J Infect Dis*. 1 de septiembre de 2022;122:991-5.
37. Jang YR, Lee M, Shin H, Kim JW, Choi M min, Kim YM, et al. The First Case of Monkeypox in the Republic of Korea. *J Korean Med Sci [Internet]*. 28 de junio de 2022 [citado 19 de marzo de 2023];37(27). Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e224>
38. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos MÁ, Vilella A, Navarro M, et al. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Eurosurveillance*. 14 de julio de 2022;27(28):2200503.
39. Iñigo Martínez J, Montalbán EG, Bueno SJ, Martínez FM, Juliá AN, Díaz JS, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Eurosurveillance*. 7 de julio de 2022;27(27):2200471.
40. Noe S, Zange S, Seilmaier M, Antwerpen MH, Fenzl T, Schneider J, et al. Clinical and virological features of first human monkeypox cases in Germany. *Infection*. 1 de febrero de 2023;51(1):265-70.
41. Pembí E, Awang S, Salaudeen SO, Agaba IA, Omoleke S. First confirmed case of monkeypox in Adamawa State, Nigeria: a clinico-epidemiological case report. *PanAfrican Medical Journal [Internet]*. 16 de mayo de 2022 [citado 19 de marzo de 2023];42(38). Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/42/38/full>
42. Ortiz-Martínez Y, Rodríguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Chastain DB, Gharamti AA, Vargas Barahona L, et al. Monkeypox – a description of the clinical progression of skin lesions: a case report from Colorado, USA. *Ther Adv Infect Dis*. 1 de enero de 2022;9:20499361221117730.
43. Kumar R, Singh S, Singh SK. A Systematic Review of 5110 Cases of Monkeypox: What Has Changed Between 1970 and 2022? *Cureus*. octubre de 2022;14(10):e30841.
44. Edghill-Smith Y, Golding H, Manischewitz J, King LR, Scott D, Bray M, et al. Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox virus. *Nat Med*. julio de 2005;11(7):740-7.
45. European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>

46. European Medicines Agency. Imvanex [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>