



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Lesiones dermatológicas en la viruela del mono (MPOX): una revisión narrativa.

Lesións dermatolóxicas na varíola do mono (MPOX): unha revisión narrativa.

Skin lesions in monkeypox (MPOX): a narrative review.

Autor: Antón Romaní Vázquez

Titor: Manuel Pereiro Ferreirós

Cotitora: Ángeles Flórez Menéndez

Departamento: Cirurxía e
Especialidades Médico-Cirúrxicas

Xullo, 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 (nome de la titulación)

Lesiones dermatológicas en la viruela del mono (MPOX): una revisión narrativa.

ÍNDICE

1. Glosario
2. Resumen/ Abstract
3. Métodos
4. Epidemiología
5. Reservorio
6. Genética
7. Transmisión
8. Presentación clínica: dos tipos de enfermedad
 - a. Afección generalizada
 - i. Complicaciones
 - b. Afección localizada
 - i. Complicaciones
9. Anatomía patológica
10. Diagnóstico
11. Tratamiento
 - a. Vacunas
 - b. Medicamentos
12. Figuras
13. Conclusiones
14. Bibliografía

1. GLOSARIO

BPXV: *Buffalopox virus*. Virus de la viruela del búfalo.

CA: centroafricano.

CDC: *Centers for Disease Control*. Centros para el control de enfermedades.

CMV: Citomegalovirus.

CPXV: *Cowpox virus*. Virus de la viruela vacuna.

EMA: *European medicines Agency*. Agencia europea del medicamento.

EE. UU: Estados Unidos.

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*. Administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos.

Fig.: Figura.

FN: Factor nuclear.

hMPXV: *human Monkeypox virus*. Virus de la viruela del mono humano.

Ig: Inmunoglobulina.

IL: Interleucina.

MPOX: *Monkeypox*. Viruela del mono.

MPXV: *Monkeypox virus*. Virus de la viruela del mono.
OMS (WHO): Organización Mundial de la Salud.
ORF: *Open Reading Frame*. Marco de lectura abierta.
PCR: *Polymerase Chain Reaction*. Reacción en cadena de la polimerasa.
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*. Polimorfismo en un solo nucleótido.
VACV: *Vaccinia virus*. Virus vacunal.
VARV: *Variola virus*. Virus de la viruela.
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
WA: *West african*. Africano occidental.

2. RESUMEN/ABSTRACT

La MPOX, anteriormente conocida como viruela del mono o viruela símica, es una enfermedad infecciosa zoonótica que durante el año 2022 se ha convertido en una emergencia de salud pública de importancia internacional (1), causando en el último brote alrededor de dos centenares de fallecimientos (2). Su similitud con la ya erradicada viruela, así como su relevancia clínica, la convierten en objeto de interés para la investigación. En este estudio se revisan, de forma no sistemática, sus características generales y sus manifestaciones dermatológicas, con la finalidad de facilitar a los clínicos el conocimiento, detección y manejo de esta enfermedad.

MPOX, known before as monkeypox, is an infectious zoonotic disease that has been declared in the last year as a public health emergency of international concern (1), causing in the last outbreak around two hundred casualties (2). Its similarities with the now eradicated smallpox, as well as its clinical importance, make of MPOX an interesting subject for research. In this study the general characteristics and dermatological manifestations are described in a non-systematic way, to aid clinicians in the knowledge, detection, and treatment of this disease.

3. MÉTODOS

Para este trabajo, con el fin de entender en profundidad la viruela del mono y su agente patógeno, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica tanto en las páginas web oficiales de las autoridades sanitarias OMS (Organización Mundial de la Salud) y CDC (*Centers for Disease Control*), como en bases de datos online, tales como PubMed, ScienceDirect y Google Académico.

La búsqueda de artículos candidatos se ha realizado en inglés y en español, mediante una o varias palabras clave, ajustando la búsqueda según las necesidades del trabajo. Se han considerado artículos independientemente de su fecha de publicación, debido a la breve historia de la MPOX en la literatura. La selección de artículos se ha realizado de forma no sistemática, atendiendo a diversos factores como el impacto, la calidad de la redacción, la extensión, y contrastando la información con otros artículos cuando fuera posible.

4. EPIDEMIOLOGÍA

La MPOX recibe su nombre en 1958, cuando se descubre en monos *Cynomolgus* que estaban siendo transportados a Copenhague con fines científicos (3). Algunos presentaban una

afección pustulosa muy similar a la viruela, y se aisló en ellos MPXV (*Monkeypox virus*) de la variante de la cuenca del Congo.

Cabe destacar que, hasta su erradicación en 1980, la viruela era una enfermedad grave con entre un 15% y un 30% de mortalidad (4), a la que se atribuyen 300 millones de muertes solo durante el siglo XX (4). Las similitudes del cuadro clínico con el de la MPOX son muchas (5), por lo que cabe la posibilidad de que muchos casos de MPOX pasaran desapercibidos como casos de viruela, dificultando su detección y su estudio.

En agosto de 1970, en Bukendu (Zaire, hoy República Democrática del Congo), se confirmaba el primer caso humano en un niño de 9 años (6). Es en este país donde más casos se han confirmado hasta el momento, el 95% de los 404 casos reportados hasta 1986 (7).

No es hasta 2003 que se notifican casos fuera de África, concretamente en Estados Unidos: 71 casos en varios estados, mayoritariamente en el estado de Wisconsin (8). El origen de este brote se produce tras la importación desde Ghana de varios ejemplares de perritos de las praderas (familia *Sciuridae*, género *Cynomys*). La mayoría de los casos se atribuyeron a contacto directo entre animales infectados y niños, y solo unos pocos de persona a persona por contacto no sexual. Si bien algunos pacientes fueron hospitalizados, no se produjo ningún fallecimiento (8).

En septiembre de 2017 se reportó en Nigeria un brote de 311 casos sospechosos, de los cuales 132 fueron confirmados, esta vez con 7 muertes, un 6% de los confirmados (9). Durante este brote se estudió la estrecha relación del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) con la mortalidad: 4 de estos casos presentaban un cuadro de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). En cuanto a la epidemiología y al método de transmisión, de carácter multifactorial, cabe destacar que el 69% de los casos se produjeron en hombres, la mayoría de entre 20 y 40 años (9).

En 2018 el Reino Unido reporta tres casos: dos importados, ya sintomáticos en el vuelo de regreso desde Nigeria, y uno en el personal sanitario que les atendió, haciendo evidente la posible transmisión entre personas (10). Sin embargo, no es hasta el 4 de mayo de 2022 que comienza la actual pandemia, cuando el Reino Unido importa un caso desde Nigeria (11). A 15 de mayo de 2023, la OMS (Organización Mundial de la Salud) confirma 87.479 casos y 140 muertes en los 111 países que colaboran con la organización (2) (**Fig. 1**). El linaje del virus responsable, por su similitud con el clado II, se ha clasificado en el clado IIb y se denomina B.1 (12).

El brote de Nigeria de 2017 se considera el punto de partida de la actual pandemia, ya que la variante responsable pertenece al linaje B.1, aunque difiere unos 50 SNP (*single nucleotide polymorphism*) de la actual (13).

España es el país europeo que más casos ha notificado (**Fig. 2**). A fecha de 14 de mayo de 2023, un total de 7.544 casos (14). La distribución demográfica es similar a la de otros países (15): Un 97,8% son hombres, y el 86,1% cuentan entre 20 y 49 años (14). Las CCAA que más casos han tenido son Madrid, con un 33,8%, Cataluña, con un 31,1%, Andalucía, con un 12,1% y Valencia, con un 7,1% (14). Además, de los pacientes que declararon su seropositividad para el VIH, eran positivos alrededor de un 40%.

El país que más casos ha notificado es EE. UU., unos 30.000 (2). El segundo país europeo con más casos es Francia, con 4.100 casos, y siguen Reino Unido y Alemania con unos 3.700 (15).

5. RESERVORIO

Aunque el virus recibe el nombre de viruela símica, se cree que el reservorio mayor del virus corresponde a varios géneros de ardilla endémicos africanos, *Funisciurus* y en menor medida *Heliosciurus* (16, 17, 18, 19). Para determinarlo, se procedió a capturar mamíferos pequeños y grandes alrededor de los asentamientos afectados por brotes de MPXV (16, 18), y realizando en ellos serologías para IgG e IgM del virus. En ardillas fue mayor la proporción de positivos, llegando al 50% en alguna serie (16), por lo que se entiende que conforman el reservorio principal y los demás mamíferos afectados, incluyendo humanos, serían casos incidentales.

6. GENÉTICA

El virus de la viruela símica humana (hMPXV) es un ortopoxvirus, dentro de la familia de los poxvirus. Su material genético está constituido por una doble cadena de ADN, de unos 197k pb (20).

El género de los ortopoxvirus comprende varios patógenos relevantes para el ser humano: VARV (*Variola virus*), VACV (*Vaccinia virus*) (21) (utilizado para la vacunación de la anterior), CPXV (*Cowpox virus*), MPXV y BPXV (*Buffalopox virus*) (22). También incluye otros virus menos relevantes capaces de producir zoonosis, como la viruela del camello, *Camelpox*, o la del mapache, *Raccoonpox*. El genoma de estos virus es muy parecido entre sí, con más de un 90% de concordancia en las ORF (*open reading frames*) (20, 23).

Dentro del hMPXV, existen dos clados diferenciados, el clado I o centroafricano/cuenca del Congo (CA), y el clado II o africano occidental (WA), que comparten entre sí un 99,4% de su genoma (20, 23), además de algunas proteínas idénticas. Varios autores sugieren abandonar las denominaciones CA y WA y sustituirlas por un sistema alfanumérico, ya que suponen un estigma para las comunidades a las que aluden (12).

Varios genes son los que condicionan las diferencias en virulencia y mortalidad entre clados (24). Diferencias en la proteína BR-203, BR -209 (ligando de la IL-1 β) y COP-C3L (inhibidor del complemento), así como la presencia en el clado I de D14R o MOPICE (otro inhibidor del complemento) parecen ser las principales responsables de la mayor virulencia de la variante centroafricana (20, 25). Mientras que en el clado I diversas series de casos estiman una mortalidad de entre 1 y 10% (26), en el clado II es menor del 0,1% (15).

Ya que su material genético es ADN de doble cadena, la mutación del virus se produce de forma lenta. Dentro del clado IIb se han identificado unos 50 SNP que diferencian la variante del brote nigeriano de 2017 con las actuales (13). La mayoría están en relación con la proteína humana APOBEC3 (13, 20). Esta proteína constituye un sistema de defensa frente a virus introduciendo errores en su código genético, por lo que provoca SNP de forma paralela. La cantidad de SNP es mucho más alta de la predicha, por lo que es indicativo de una eminente transmisión entre humanos (13).

De forma característica, los ortopoxvirus poseen varias proteínas capaces de inhibir el FN- $\kappa\beta$, desregulando así la respuesta inmune (27).

En cuanto a la patogenicidad, al igual que la COVID-19 (28) y la viruela (29, 30), la MPOX provoca una tormenta de citoquinas proporcional a la gravedad de la infección (31). Se trata de una respuesta mediada por la activación de linfocitos Th2 e inhibición de la

respuesta Th1. Así, se encontraron elevadas las citoquinas IL-4, IL-5, IL-6 y, en casos graves, la IL-10, asociadas a la respuesta Th2, y en rango normal las IL-2, IL-12, TNF- α e IFN- γ , asociadas a Th1, independientemente de la gravedad de la infección (29, 30, 31).

La cuantificación de las citoquinas implicadas en la patogenia de la infección por MPOX puede por tanto ayudar a predecir la gravedad y las consecuencias de la misma.

Además de esta tormenta de citoquinas, la infección por ortopoxvirus, incluyendo hMPXV, produce una respuesta de células B con seis antígenos principales: H3, A27, D8 y L1 frente a proteínas de membrana de viriones maduros, y B5 y A33 frente a proteínas de membrana de viriones envueltos. La presencia de los anticuerpos A33, B5, L1 y A27 protege frente a la infección del tracto respiratorio, mientras que la presencia de los seis antígenos descritos protege frente a la infección sistémica (32).

7. TRANSMISIÓN

El contagio de animales a humanos se puede producir tanto por contacto no invasivo (contacto directo, ingesta) como invasivo (mordeduras, arañazos, etc.) con animales infectados (3, 5, 11), aunque se cree que el principal método de contagio se produce por ingesta (19).

Entre humanos, se han descrito varios métodos de transmisión: contacto directo con secreciones y lesiones de personas infectadas, a través de fómites, a través de microgotas respiratorias y transmisión vertical (33). Aunque casi la totalidad de los contagios del brote de 2022 se produjeron durante actos sexuales, se sigue estudiando si la MPOX se clasifica o no como una enfermedad de transmisión sexual, pues no está claro si el contagio se produce por contacto directo o a través del semen o los fluidos vaginales (33, 34, 35).

Además, los infectados asintomáticos o en periodo de incubación pueden transmitir el virus (36), al contrario de lo que se creía (37).

Hasta el brote nigeriano de 2017, la mayoría de las infecciones se producían directamente a partir de los reservorios animales, y en niños. La viruela se declara erradicada en 1980, 3 años después de declararse su último caso de contagio natural, y los programas de vacunación frente a ella se interrumpen (4). Estos dos hechos están estrechamente relacionados entre sí: la vacuna de la viruela, virus genéticamente muy similar al de la MPOX, ofrece hasta un 85% de protección cruzada (32). Según han ido creciendo las personas no vacunadas frente a la viruela, así lo ha hecho la importancia de la MPOX en el panorama epidemiológico mundial. Ya en el año 2012 Reynolds et al. (25), y a principios de 2022 Bunge et al. (26), informaban de una más que probable relación entre los brotes de MPOX y el cese de vacunación frente a la viruela.

En los pueblos de origen de la zoonosis los niños cazan para su consumo pequeños roedores, y es en ellos donde se han objetivado mayores tasas de positividad IgM para el virus. Esto justifica el método de transmisión predominante durante el siglo XX y principios del XXI, donde se produjeron pequeños brotes muy circunscritos a una región geográfica y rápidamente autolimitados (9, 18). Con la entrada de la población no vacunada en edad sexual, se ha visto un fenómeno de expansión del virus mucho más rápido y geográficamente extenso que lo anteriormente descrito. Durante el mencionado brote de Nigeria de 2017, la enorme mayoría de población afectada contaba entre 20 y 40 años (9), coincidiendo totalmente con la hipótesis.

Además, en el actual brote (2022), el 96,4% de los afectados son hombres, el 84,2% se identificaron como hombres que mantienen sexo con hombres, y de los que declararon su seropositividad para el VIH, el 48,2% eran positivos para el virus (2).

Se definen así varios factores clave para entender la transmisión de la MPOX: la falta de vacunación frente a la viruela, la inmunosupresión -siendo el VIH el principal agente- y las prácticas sexuales de riesgo, habiendo sido descritas el sexo sin protección, un elevado número de parejas sexuales en los últimos meses y el *chem-sex* o sexo con drogas estimulantes, tales como la metanfetamina (38).

8. PRESENTACIÓN CLÍNICA: DOS TIPOS DE ENFERMEDAD

Existen dos formas clínicas diferenciadas: una forma grave con lesiones y clínica generalizada, y una forma más leve con sintomatología predominantemente local (11) (**Fig. 3**). Dependiendo de la puerta de entrada, el virus invade neumocitos, queratinocitos, fibroblastos y/o células endoteliales (39). También células presentadoras de antígenos, como las células de Langerhans, que utilizará como medio para convertir la enfermedad en sistémica, mediante la invasión de los órganos linfáticos y el hígado. En estos órganos se replicará, provocando viremia de diferente cuantía.

Aunque presentan similitudes y comparten la lesión típica, existen diferencias entre ellas suficientes como para describirlas de forma separada.

8a. AFECCIÓN GENERALIZADA

Era la más frecuente hasta el brote de 2017, cuando la mayoría de los casos eran debidos a variantes del clado I (9, 18, 40). Se trata de una forma de infección más agresiva, en la que el virus se adquiere primeramente de forma zoonótica y se transmite entre humanos mediante gotículas respiratorias. Tras un periodo de incubación medio de unos 12 días (varía de 4 a 21) (11) en el que puede haber pródromos, este tipo de infección se desarrolla habitualmente en dos fases diferenciadas, aunque no es infrecuente que la sintomatología general y la erupción no sean sucesivas, o aparezcan en orden inverso.

En la primera fase, o fase de invasión, que dura entre 0 y 5 días, aparece sintomatología general: fiebre en un 88% de los casos, cefalea intensa en un 79%, linfadenopatía en un 69%, mialgias en un 63% y odinofagia en un 58% (39). La linfadenopatía, aunque puede ser local, es característicamente generalizada, con mayor afectación inguinal y cervical, lo que la distingue de otras afecciones como la varicela (5). Además, la erupción de la MPOX puede presentarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

A continuación, ocurre una erupción cutánea generalizada, que comienza típicamente en el rostro y progresa caudalmente siguiendo una distribución centrífuga, cuyo número de lesiones varía desde unas pocas a más de un millar (41), con una media estimada de 370 (9). La lesión característica es muy similar a la de la viruela: Máculas eritematosas de entre 2 y 5 mm que evolucionan a pápulas, vesículas, pseudopústulas (pápulas que parecen pústulas, pero cuyo contenido es detritus sólido en lugar de pus) y finalmente costras que caen alrededor de 14 días desde que aparece la mácula (**Fig. 4**). En la afección generalizada, las lesiones evolucionan simultáneamente y siguiendo este orden.

En los brotes del siglo XX los más afectados han sido clásicamente los niños, y aunque ha habido más hombres afectados que mujeres, la diferencia no era tan evidente como en el brote actual.

i.COMPLICACIONES

Acorde con su mayor gravedad, las complicaciones de este tipo de infección son más frecuentes y graves. Juegan un papel fundamental en ello varios factores: estos brotes se han producido en zonas rurales de países subdesarrollados, donde el acceso a la sanidad está muy restringido o es inexistente. Además, ha afectado más a niños, que son más vulnerables a la enfermedad, y la población inmunodeficiente sin tratamiento es mucho mayor que en nuestro medio.

La sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas fue de alrededor de un 19%, bronconeumonía en un 12%, sepsis en un 1%, y encefalitis y absceso retrofaríngeo en un 0,4% (11). También se han descrito afectaciones oculares (incluyendo queratitis y ceguera) (42, 43), manifestaciones neurológicas (encefalitis, crisis epilépticas o confusión) en un 2% (44) y abortos espontáneos. Hasta un 26% de los afectados requirió hospitalización (11).

La mortalidad del clado I se estima en un 1-12%. Varía mucho entre brotes por los factores anteriormente comentados. En el clado II, la mortalidad se sitúa alrededor del 0,1%. La mortalidad se asoció habitualmente a la falta de tratamiento de las sobreinfecciones bacterianas, que a menudo desembocaron en meningitis fatales (11).

8b. AFECCIÓN LOCALIZADA

Se trata del tipo de infección predominante en el brote de Nigeria de 2017 y el brote de 2022. Se produce tras la inoculación epidérmica del patógeno, generalmente tras el contacto sexual con un individuo infectado. Consiste en una afección típicamente leve y autolimitada, que cede en unas dos semanas (11, 39). Está producida por virus del linaje B.1, pertenecientes al clado IIb (15).

El tiempo de incubación es menor que en la forma sistémica, y se estima de 6 a 9 días (39). En el sitio de inoculación se producen una o varias lesiones primarias, frecuentemente pseudopústulas. Estas lesiones acompañan frecuentemente linfadenopatías locales, y pueden llegar a coalescer, necrosarse y ulcerarse en consecuencia. Son dolorosas. **(Fig. 5, 6, 7, 8, 9).**

La fase de invasión incluye pues lesiones primarias, típicamente en la zona genital, perineal, rectal u oral. Además, pueden acompañarse de sintomatología general, aunque de forma menos frecuente que en la infección sistémica. Los síntomas más frecuentes son una vez más fiebre, fatiga, mialgias y cefalea (11, 39).

La fase de erupción generalizada no siempre está presente. Cuando lo está, puede llegar a producirse una erupción similar a la de la enfermedad sistémica, con elevada viremia y gran número de lesiones, pero no es habitual. Generalmente se produce una respuesta menor: solo entre el 0 y el 4% de los pacientes presentaron más de 100 lesiones durante el brote actual (11). Además, las lesiones no siempre aparecen de forma simultánea (45), ni siguen necesariamente una evolución clásica (46) aunque suelen hacerlo.

La mortalidad es menor al 0,1% (acorde con la pertenencia del virus al clado II) y la necesidad de hospitalización también se ve reducida, oscila entre un 1 y un 13% (11).

i.COMPLICACIONES

Las complicaciones están frecuentemente asociadas a la inflamación local que acompaña a las lesiones. El dolor rectal (14-36%) es causa frecuente de ingreso en estos pacientes. También se han descrito faringitis (17-36%), dificultad para tragar relacionado con úlceras (5-14%), edema peneano (8-16%) o proctitis (11-25%) (11). Otras complicaciones no cuantificadas pero frecuentes son paraquimosis, tenesmo, exudados serosanguinolentos rectales y sangrado rectal. La sobreinfección bacteriana es mucho menor que en la infección sistémica, un 3-4% (11). También se han descrito casos de miopericarditis (47, 48), afectación oftalmológica grave (42, 43) y un caso de peritonitis diseminada tras perforación de colon sigmoide (49).

9. ANATOMÍA PATOLÓGICA

A nivel histológico, las lesiones típicas producidas por la MPOX son indistinguibles de las de la viruela, CPXV y VACV, y muy similares a las de los herpesvirus varicela y herpes simplex. En cuanto a la inmunohistoquímica, existen anticuerpos policlonales que permiten diferenciar poxvirus de herpesvirus, pero reaccionan de forma cruzada entre los poxvirus, por lo que no es un método útil para diagnosticar la infección por MPOX (50, 51).

Las vesículas de la MPOX son epidérmicas. Se observa en todos los estratos, incluido el basal, acantosis, degeneración vacuolar de los queratinocitos e infiltrado inflamatorio que incluye linfocitos, neutrófilos y algún eosinófilo. Los queratinocitos afectados presentan cuerpos de inclusión de Guarnieri en su citoplasma. Además, se puede observar algún queratinocito multinucleado, que no muestran cambios citopáticos. En la unión entre la dermis y la epidermis se crea un exudado inflamatorio de moderada cuantía. Los anejos cutáneos también se ven afectados, así como el endotelio vascular, que presenta infiltrado y edema. **(Fig. 10).**

En la periferia de las lesiones, en el tejido que no está directamente implicado, se producen los mismos cambios, pero de forma moderada: Espongiosis, exocitosis linfocitaria y neutrofílica y ligero edema.

En su estadio pseudopustular, el número de queratinocitos viables disminuye. El infiltrado inflamatorio está ahora presente en la dermis, alrededor de los plexos vasculares, tanto superficiales como profundos. **(Fig. 11).**

En microscopía electrónica de queratinocitos afectados pueden observarse viriones maduros e inmaduros en el citoplasma. Al contrario que otros virus ADN, los poxvirus se ensamblan alrededor de los cuerpos de inclusión de Guarnieri, que actúan como fábricas de viriones (51).

10. DIAGNÓSTICO

Como con cualquier otra entidad clínica, para establecer hipótesis diagnósticas de MPOX es necesario realizar una exploración física y una anamnesis exhaustivas. Atendiendo a los factores de riesgo para contraer la enfermedad, la anamnesis debe incluir el historial de vacunación, viajes a zonas endémicas, relaciones sexuales de riesgo e inmunodeficiencia.

Las pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico definitivo de MPOX son el cultivo viral y la PCR, incluyendo PCR en tiempo real. Aunque el cultivo viral es el método más fiable, requiere días hasta obtener resultados, mucha infraestructura para realizarlo, y

existe riesgo de contaminación. Se reserva para la caracterización genética de las cepas. La PCR es el “gold standard” para el diagnóstico de la enfermedad: su especificidad y sensibilidad son elevadas, su coste no es elevado y arroja resultados de forma rápida, permitiendo el diagnóstico de la enfermedad en curso. Las muestras deben tomarse de las lesiones, ya que la viremia es intermitente. Se prefiere el líquido de las vesículas, aunque el techo de las pseudopústulas y de las costras también es válido, así como los exudados faríngeo, amigdalario, rectal y genital (5, 33).

Otros métodos detectan ortopoxvirus de forma inespecífica, por lo que por lo general no son útiles en el diagnóstico de MPOX. Son la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica, serología para IgG e IgM anti-ortopoxvirus, y test antigénico cualitativo anti-ortopoxvirus (Tetracore Orthopox BioThreat Alert®) (33).

Aunque no son métodos que se utilicen habitualmente, cabe destacar el test antigénico como herramienta útil en zonas endémicas en las que existe un brote activo conocido. Su coste es bajo, no requiere apenas formación ni infraestructura y permite obtener resultados fiables de forma rápida (52).

11. TRATAMIENTO

Hoy en día no existe ningún tratamiento ni ninguna vacuna específica frente a la MPOX. Sin embargo, a raíz del descubrimiento de la inmunogenicidad cruzada entre ortopoxvirus, se han desarrollado vacunas de la viruela efectivas en la prevención de la enfermedad, y se ha conseguido aplicar con éxito medicamentos antivirales.

Por lo general, durante el brote de 2022 y en la mayoría de los casos, ha sido suficiente la realización de tratamiento sintomático y de las complicaciones derivadas. Esto incluye antitermia, analgesia, antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos), antibioterapia en caso de sobreinfección bacteriana, y cuidados adecuados de las lesiones cutáneas (39).

11a. VACUNAS

Se comercializan dos vacunas efectivas frente a la MPOX, viruela y viruela vacunal: ACAM2000 y JYNNEOS/ Imvanex. En Europa solo está autorizada Imvanex (53).

ACAM2000 es una vacuna de virus vivos con capacidad replicativa, originada de la misma cepa de virus Vaccinia que se utilizó para erradicar la viruela, Dryvax. Se administra en una dosis por vía intradérmica. Su capacidad replicativa le confiere mayores efectos adversos, incluyendo miocarditis, enfermedad por VACV, eczema vaccinatum y una mortalidad de uno entre un millón, por lo que se desaconseja en inmunodeprimidos, embarazadas, lactancia e historial de dermatitis atópica (11, 54).

Imvanex, en cambio, no tiene capacidad replicativa. Sus efectos adversos graves descritos se limitan a la alergia a sus componentes, y puede administrarse en inmunodeprimidos y personas con dermatitis atópica, produciendo en estos grupos unas tasas de seroconversión similares a las de la población sana (55). Existen dos pautas de administración, con dos dosis espaciadas 28 días. La pauta original consiste en la inyección subcutánea de 0,5 ml. Ante la escasez de vacunas, y tras demostrar que producía títulos de anticuerpos similares, la EMA (*European medicines agency*) autoriza y recomienda una pauta intradérmica con 0,1 ml (56). Esta pauta produce reacciones adversas leves en el lugar de inyección con mayor frecuencia (56).

Las vacunas no solo son útiles como profilaxis preexposición. Hasta 14 días tras el contacto con el patógeno, la vacunación puede disminuir la gravedad de la infección e incluso prevenirla (57), aunque no se conoce con exactitud en qué medida (58).

Aunque el efecto protector de la vacuna se considera duradero (59), se requiere más estudio al respecto.

Debido al éxito de las vacunas basadas en ARN mensajero desarrolladas frente al SARS-COV-2, algunos laboratorios están investigando la aplicación de esta tecnología para la MPOX (60).

11b. MEDICAMENTOS

El tecovirimat es el único medicamento autorizado por la EMA con indicación en infecciones de ortopoxvirus, incluida la MPOX (39). Fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2018 (61), y la CDC lo indica en infecciones por MPOX, en base a ensayos en personas sanas y modelos animales que muestran una buena seguridad y efectos secundarios mínimos, aunque faltan estudios en pacientes infectados (62). Su mecanismo de acción es la inhibición de la proteína VP37, impidiendo así la salida de viriones maduros de las células infectadas (63). De precisar medicamentos específicos, el tecovirimat es de primera elección.

El cidofovir puede utilizarse tanto de forma tópica como sistémica. Se demostró su eficacia como medicamento sistémico en un modelo animal (monos *Cynomolgus*) en el que redujo la mortalidad y el número de lesiones (64). De forma tópica y en humanos, en un estudio de cohortes prospectivo con 24 participantes redujo de 18 (16-21) a 12 (11,5-15) días el tiempo de curación de las lesiones. En el día 14, la PCR de las lesiones fue positiva en un 10% de los tratados frente a un 62,5% de los no tratados, aunque un 50% presentó reacciones locales adversas, especialmente en la zona anogenital (65).

Por su alta nefrotoxicidad, el cidofovir solo está autorizado en España para la retinitis por CMV (citomegalovirus) en pacientes con SIDA y sin alteración renal (aclaramiento de creatinina > 55ml/min), y cuando otros medicamentos se consideren inadecuados. Está autorizado por la FDA (66).

El brincidofovir es un profármaco precursor del cidofovir. Fue autorizado por la FDA en 2021 con indicación frente a la viruela (67). Está siendo investigado en ensayos clínicos, y aunque presenta menor nefrotoxicidad que el cidofovir, el aumento de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina provocó la interrupción de su uso en algunas ocasiones (68).

La inmunoglobulina frente al virus vacunal apenas tiene experiencia de uso frente a la MPOX. Se desarrolló en los años sesenta para paliar los efectos adversos de la vacunación de la viruela, y desde su erradicación su uso ha sido muy limitado. En un caso presentado en diciembre de 2022, fue usada con éxito en un paciente inmunodeprimido, con MPOX grave y mal pronóstico a pesar de tratamiento con tecovirimat (69).

12. FIGURAS

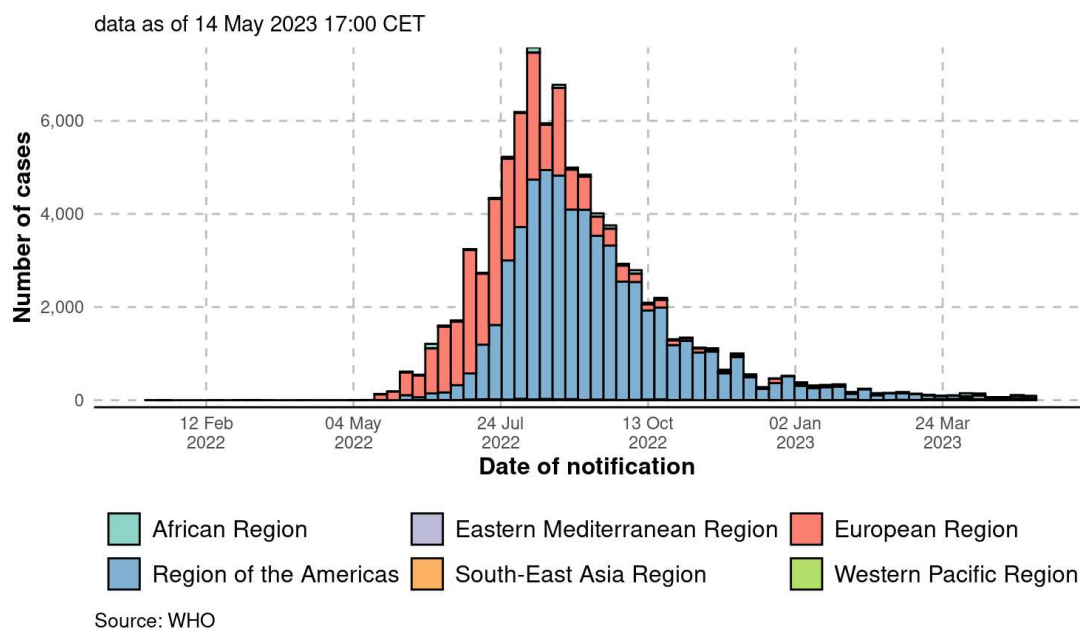


Figura 1. Gráfico de la OMS. Número de casos a nivel mundial del brote de 2022, por regiones (2).

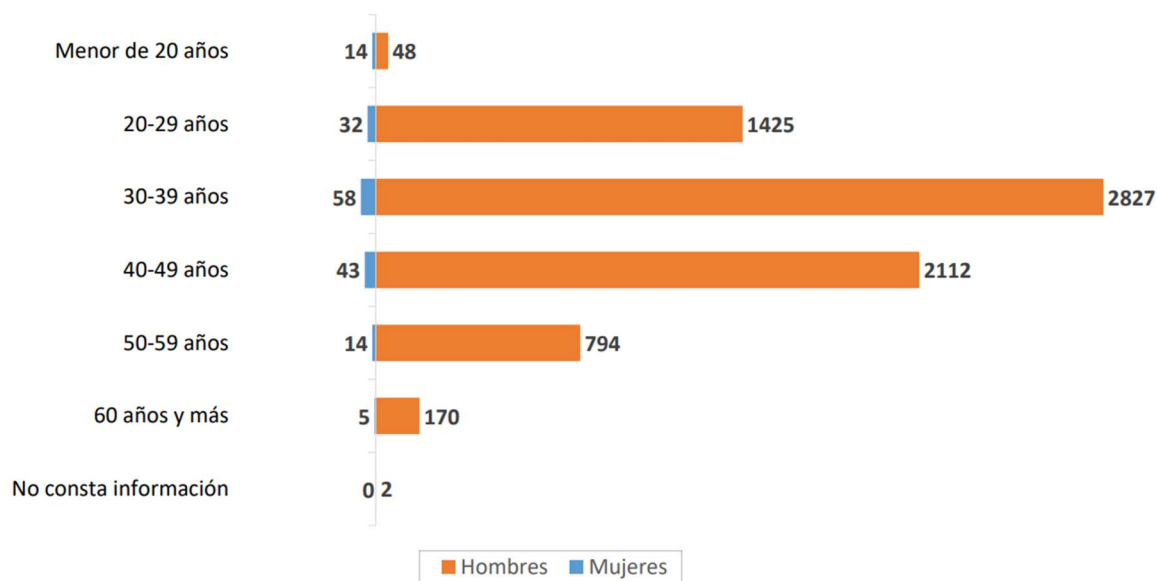


Figura 2. Gráfico de casos en España en grupos etarios, del brote de 2022 (14).

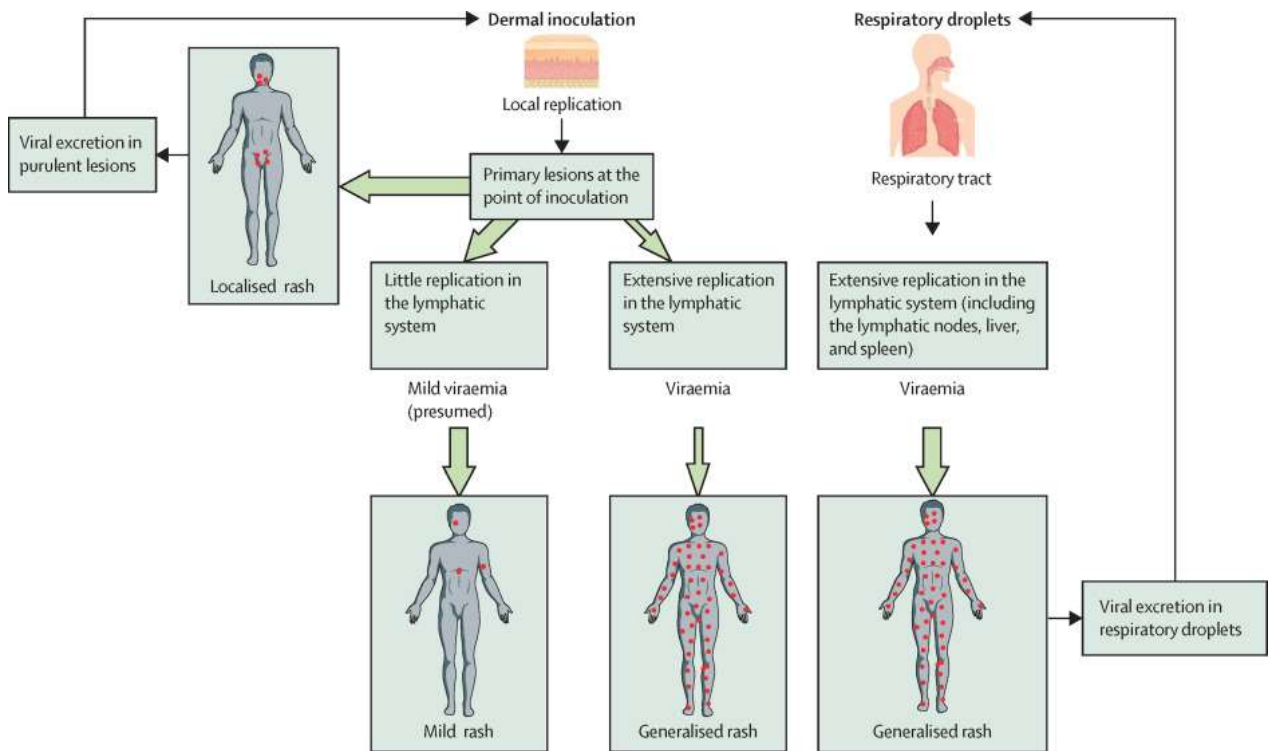


Figura 3. Vías de entrada en relación con la clínica. El tamaño de las flechas verdes indica la frecuencia de los eventos (11).



Figura 4. La afectación sistémica por MPXV es una enfermedad grave que afecta sobre todo a niños (70).



Figura 5. Lesiones típicas en región perianal. A las 10, pseudopústulas umbilicadas. En la región central, lesiones coalescentes (39).



Figura 6. Lesiones penianas necrosadas, con edema asociado (11).



Figura 7. Lesión oral. Las lesiones en mucosa son blancas, y adquieren conformaciones atípicas (11).



Figura 8. Lesiones en mucosa anorrectal. Las típicas pseudopústulas umbilicadas coexisten con lesiones pleomórficas blancas (38).



Figura 9. A la izquierda, lesión solitaria por MPXV. A la derecha, chancro sifilítico. El diagnóstico diferencial puede resultar complejo (11).

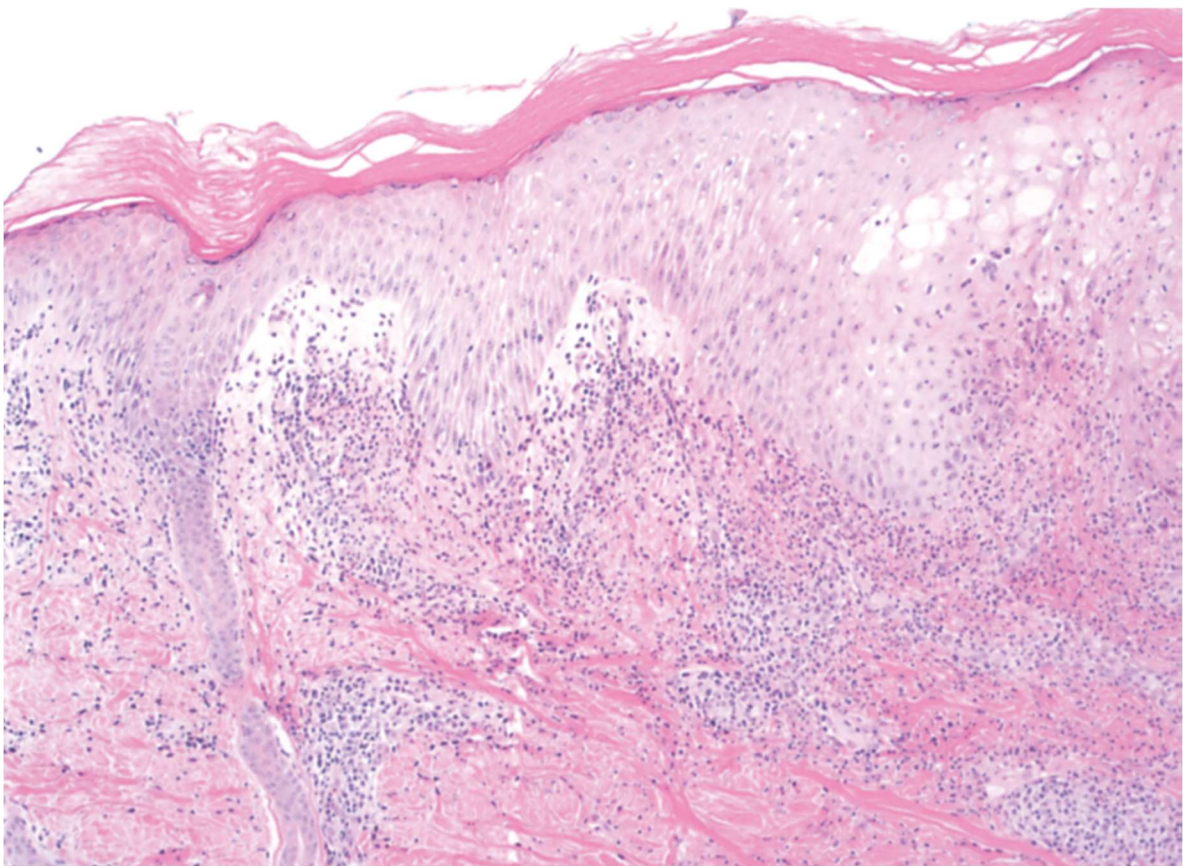


Figura 10. Corte histológico de una vesícula por MPXV (50).

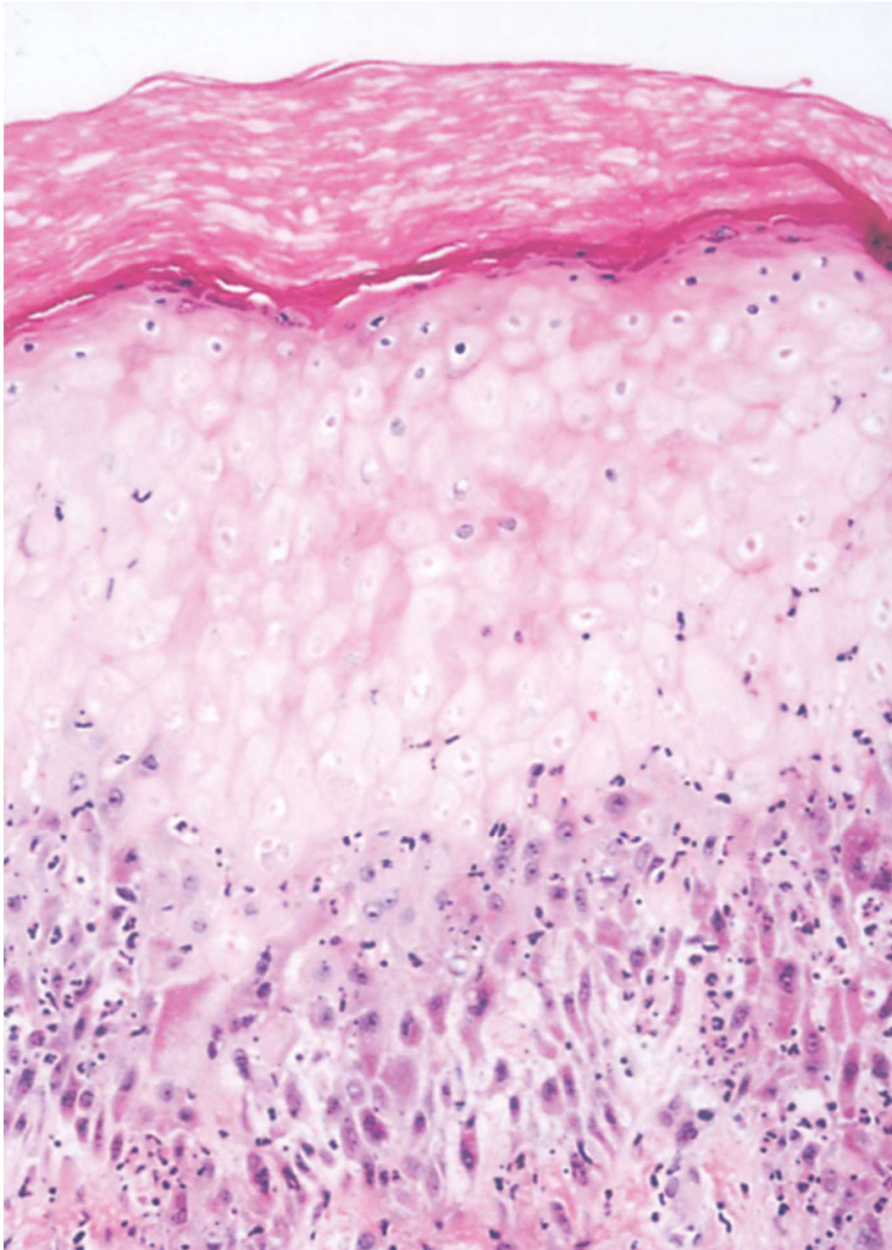


Figura 11. Corte histológico de una pseudopústula por MPXV (50).

13. CONCLUSIONES

1. El cese de la vacunación frente a la viruela provocó en la población mundial vulnerabilidad frente a la MPOX, y potencialmente otros ortopoxvirus.
2. La MPOX ha cobrado especial importancia en el año 2022, provocando un brote internacional de alrededor de 90.000 casos confirmados.
3. La MPOX se ha transformado de una zoonosis relativamente rara y endémica, a una enfermedad de propagación rápida por contacto sexual. Se trata habitualmente de una enfermedad autolimitada y leve. Las formas generalizadas son graves y asocian gran morbimortalidad en países endémicos.
4. Se debe considerar llevar a cabo planes de vacunación. Se debe valorar también aplicar estos planes a la población vulnerable a cualquier forma de la enfermedad.
5. Existen tratamientos antivirales prometedores frente a la MPOX. El tecovirimat, el cidofovir o la inmunoglobulina de virus vacunal son algunas opciones disponibles para el manejo de los casos graves.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. 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]. www.who.int. 2022. 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>
2. WHO. 2022 Monkeypox Outbreak: Global Trends [Internet]. worldhealthorg.shinyapps.io. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/
3. Manson P, Gordon Charles Cook, Alimuddin Zumla. *Manson's Tropical Diseases*. Elsevier; 2009.
4. Henderson DA. The eradication of smallpox – An overview of the past, present, and future. *Vaccine*. 2011 Dec;29(4): D7–9.
5. McCollum AM, Damon IK. Human Monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Oct 24;58(2):260–7.
6. Marennikova SS, ŠeluhinaEM, Mal'ceva NN, Čimiškjan KL, Macevič GR. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 1972; 46(5):599. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2480798/>
7. WHO. Monkeypox – Democratic Republic of the Congo [Internet]. www.who.int. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/monkeypox-democratic-republic-of-the-congo>
8. Ligon BLee. Monkeypox: A review of the history and emergence in the Western hemisphere. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2004 Oct;15(4):280–7.
9. 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. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Aug 1;19(8):872–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309919302944>
10. UK Government. Monkeypox case in England [Internet]. GOV.UK. 2018. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-case-in-england>
11. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, et al. Monkeypox. *The Lancet*. 2022 Nov;401(10370).
12. Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLOS Biology*. 2022 Aug 23;20(8):e3001769.
13. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nature Medicine*. 2022 Jun 24;28(8).

14. Isciii. Situación epidemiológica de los casos de viruela del mono en España [Internet]. 2023 Mar. Disponible en:
<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/MPOX/SITUACION%20EPIDEMIOLOGICA%20DE%20LOS%20CASOS%20DE%20VIRUELA%20DEL%20MONO-14032023.pdf>
15. Chakraborty C, Bhattacharya M, G. Saikumar, Abdulrahman Alshammari, Alharbi M, Lee SS, et al. A European perspective of phylogenomics, sublineages, geographical distribution, epidemiology, and mutational landscape of mpox virus: Emergence pattern may help to fight the next public health emergency in Europe. *Journal of Infection and Public Health*. 2023 Apr 1;16(7):1004–14.
16. Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of Monkeypox Virus from Wild Squirrel Infected in Nature. *The Lancet*. 1986 Jan;327(8472):98–9.
17. Doty J, Malekani J, Kalemba L, Stanley W, Monroe B, Nakazawa Y, et al. Assessing Monkeypox Virus Prevalence in Small Mammals at the Human–Animal Interface in the Democratic Republic of the Congo. *Viruses*. 2017 Oct 3;9(10):283.
18. Hutin YJ, Williams RJ, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2001;7(3):434–8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631782/>
19. Nolen LD, Tamfum JJM, Kabamba J, Likofata J, Katomba J, McCollum AM, et al. Introduction of Monkeypox into a Community and Household: Risk Factors and Zoonotic Reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015 Aug 5;93(2):410–5.
20. Lansiaux E, Jain N, Laivacuma S, Reinis A. The Virology of Human Monkeypox Virus (hMPXV): A Brief Overview. *Virus Research*. 2022 Sep; 322:198932.
21. Oliveira J, Figueiredo P, Costa G, Assis F, Drumond B, da Fonseca F, et al. Vaccinia Virus Natural Infections in Brazil: The Good, the Bad, and the Ugly. *Viruses*. 2017 Nov 15;9(11):340.
22. Singh R K., Hosamani M, Balamurugan V, Bhanuprakash V, Rasool T J., Yadav M P: an emerging and re-emerging zoonosis. *Animal Health Research Reviews*. 2007 Jun;8(1):105–14.
23. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Safronov PF, Mikheev MV, Gutorov VV, Ryazankina OI, et al. Analysis of the monkeypox virus genome. *Virology* [Internet]. 2002 Jun 5;297(2):172–94. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12083817/>
24. 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*. 2005 Sep;340(1):46–63.
25. Reynolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends in Microbiology*. 2012 Feb;20(2):80–7.

26. 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. Gromowski G, editor. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2022 Feb 11;16(2):e0010141.
27. Mohamed MR, McFadden G. NFκB inhibitors: Strategies from poxviruses. *Cell Cycle*. 2009 Oct;8(19):3125–32.
28. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*. 2020 Jun 16;11(1446).
29. Martin DB. The Cause of Death in Smallpox: An Examination of the Pathology Record. *Military Medicine* [Internet]. 2002 Jul 1;167(7):546–51. Disponible en: <https://academic.oup.com/milmed/article/167/7/546/4915614>
30. Rubins KH, Hensley LE, Jahrling PB, Whitney AR, Geisbert TW, Huggins JW, et al. From The Cover: The host response to smallpox: Analysis of the gene expression program in peripheral blood cells in a nonhuman primate model. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2004 Oct 11;101(42):15190–5. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/101/42/15190>
31. Johnston SC, Johnson JC, Stonier SW, Lin KL, Kisalu NK, Hensley LE, et al. Cytokine modulation correlates with severity of monkeypox disease in humans. *Journal of Clinical Virology*. 2015 Feb;63:42–5.
32. Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, Lampley R, Singh V, Kose N, et al. Cross-Neutralizing and Protective Human Antibody Specificities to Poxvirus Infections. *Cell*. 2016 Oct;167(3):684-694.e9.
33. O'Neill M, LePage T, Bester V, Yoon H, Browne F, Nemec E. Mpox (Formally Known as Monkeypox). *Physician Assistant Clinics*. 2023 Apr 1;8(3):483–94.
34. Kumar N, Acharya A, Gendelman HE, Byrareddy SN. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2022 Jun 25;131:102855. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841122000634>
35. Heukelom van, Jongen VW, Schouten J, E. Hoornenborg, S. Bruisten, B. Westerhuis, et al. Characteristics of mpox positive, versus mpox negative, and mpox unsuspected clients from the Centre of Sexual Health, Public Health Service of Amsterdam, 20 May to 15 September 2022. *JEADV*. 2023 May 22;
36. Ward T, Christie R, Paton RS, Cumming F, Overton CE. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: contact tracing study. *BMJ* [Internet]. 2022 Nov 2;379:e073153. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-073153>
37. ECDC. Suggested citation: Considerations for contact tracing during the monkeypox outbreak in Europe Considerations for contact tracing during the monkeypox outbreak in Europe [Internet]. 2022 Jun. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-for-Contact-Tracing-MPX_June%202022.pdf
38. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Jul 21;387(8). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2207323>

39. Català Gonzalo A, Riera J, Fuertes I. MPOX (antes viruela del mono): revisión de los aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos más relevantes para el dermatólogo. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2023 Jan 20;114(4). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731023000029>
40. 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*. 2019 Aug 13;16(3):476–87.
41. Giulio DBD, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2004 Jan 1;4(1):15–25. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(03\)00856-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(03)00856-9/fulltext)
42. Pazos M, Riera J, A. Moll-Udina, Catala A, Narvaez S, Fuertes I, et al. Characteristics and Management of Ocular Involvement in Individuals with Mpox Disease. *American Association of Ophthalmology*. 2023 Feb 1;130(6).
43. Abdelaal A, Serhan HA, Mahmoud MA, Rodriguez-Morales AJ, Sah R. Ophthalmic manifestations of monkeypox virus. *Eye*. 2022 Jul 27;37.
44. Badenoch JB, Conti I, Rengasamy ER, Watson CJ, Butler M, Hussain Z, et al. Neurological and psychiatric presentations associated with human monkeypox virus infection: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022 Sep 8; 52:101644. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537022003741>
45. Angelo KM, Smith T, Camprubí-Ferrer D, Balerdi-Sarasola L, Díaz Menéndez M, Servera-Negre G, et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Oct 7; 23(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330992200651X>
46. 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* [Internet]. 2022 Jul 28;378:e072410. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-072410>
47. Al-Tawfiq JA, Sah R, Altawfiq KJ, Pan Q. Mpox-associated myopericarditis. *New Microbes and New Infections*. 2023 Jan;51:101085.
48. Sanromán MA, Hernández E, de Nicolás B, Fernández-González P, Sonia Antoñana Ugalde, Alejandra González Leal, et al. Case report: From monkeypox pharyngitis to myopericarditis and atypical skin lesions. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023 Jan 5;9.
49. Courdurié A, Buscot M, Gonfrier G, Courjon J, Oncioiu C, Demonchy E, et al. MPox virus: an unusual aetiology of peritonitis. *Sexually Transmitted Infections* [Internet]. 2023 Jun 1;99(4):285–6. Disponible en: <https://sti.bmj.com/content/99/4/285>
50. Bayer-Garner IB. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2005 Jan;32(1):28–34.
51. Pauli G, Blümel J, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, et al. Orthopox Viruses: Infections in Humans. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* [Internet]. 2010 Dec 1;37(6):351–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3048946/>

52. Townsend MJ, MacNeil A, Reynolds MG, Hughes CA, Olson VA, Damon IK, et al. Evaluation of the Tetracore Orthopox BioThreat® antigen detection assay using laboratory grown orthopoxviruses and rash illness clinical specimens. *Journal of Virological Methods*. 2013 Jan 1;187(1):37–42.
53. AEMPS. Vacunas de uso humano autorizadas en España, no combinadas víricas [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/vacunas/vacunas-de-uso-humano-autorizadas-en-espana-no-combinadas-viricas/>
54. Rao AK. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2022;71(22). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7122e1.htm>
55. EMA. Ficha técnica IMVANEX [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_es.pdf
56. EMA. EMA’s Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox [Internet]. European Medicines Agency. 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>
57. Saadh MJ, Tahmineh Ghadimkhani, Soltani N, Arian Abbassioun, Cosme D, taha A, et al. Progress and prospects on vaccine development against Monkeypox Infection. *Microb Pathog* [Internet]. 2023 Jul 1; 180:106156–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10186953/#bib23>
58. Dalton AF, Alpha Oumar Diallo, Chard AN, Moulia DL, Deputy NP, Fothergill A, et al. Estimated Effectiveness of JYNNEOS Vaccine in Preventing Mpxv: A Multijurisdictional Case-Control Study — United States, August 19, 2022–March 31, 2023. *MMWR* [Internet]. 2023 May 19; 72(20):553–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10205167/>
59. Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nature Medicine*. 2003 Aug 17;9(9):1131–7.
60. Zhang RR, Wang ZJ, Zhu YL, Tang W, Zhou C, Zhao SQ, et al. Rational development of multicomponent mRNA vaccine candidates against mpxv. *Emerging Microbes & Infections*. 2023 Mar 22;12(1).
61. FDA. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox>
62. CDC. Mpxv in the U.S. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/Tecovirimat.html>

63. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, Honeychurch KM, Long PG, Lovejoy C, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2020 Sep 15;19(3):1–14.
64. Stittelaar KJ, Neyts J, Naesens L, van Amerongen G, van Lavieren RF, Holý A, et al. Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection. *Nature*. 2005 Dec 11;439(7077):745–8.
65. Sobral-Costas TG, Escudero-Tornero R, Servera-Negre G, Bernardino JI, Gutiérrez Arroyo A, Díaz-Menéndez M, et al. Human monkeypox outbreak: Epidemiological data and therapeutic potential of topical cidofovir in a prospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023 May;88(5):1074–82.
66. AEMPS. Ficha Técnica Cidofovir [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81303/FT_81303.pdf
67. FDA. FDA approves drug to treat smallpox. FDA [Internet]. 2021 Jun 4; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-smallpox>
68. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 May;22(8).
69. Thet AK, Kelly PJ, Kasule SN, Shah AK, Chawala A, Latif A, et al. The Use of Vaccinia Immune Globulin in the Treatment of Severe Monkeypox Virus Infection in HIV/AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Dec 26;76(9).
70. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Smith JOL, 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Sep 14;107(37):16262–7. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/107/37/16262>
71. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019 Dec;33(4):1027–43.
72. Ichihashi Y, Oie M. Epitope mosaic on the surface proteins of orthopoxviruses. *Virology*. 1988 Mar;163(1):133–44.
73. Hammarlund E, Lewis MW, Carter SV, Amanna I, Hansen SG, Strelow LI, et al. Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. *Nature Medicine*. 2005 Aug 7;11(9):1005–11.
74. Prasad S, Galvan Casas C, Strahan AG, Fuller LC, Peebles K, Carugno A, et al. A dermatologic assessment of 101 mpox (monkeypox) cases from 13 countries during the 2022 outbreak: Skin lesion morphology, clinical course, and scarring. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023 May;88(5):1066–73.
75. Habib AM, Johns JD, Hakimi A, Maxwell JH. Upper Airway Manifestations of Monkeypox: A Case Report and Literature Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part A* [Internet]. 2022 Nov 16;33(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36383119/>

76. Karagoz A, Tombuloglu H, Alsaeed M, Tombuloglu G, AlRubaish AA, Mahmoud A, et al. Monkeypox (mpox) virus: Classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis. *Journal of Infection and Public Health*. 2023 Apr;16(4):531–41.
77. CDC. Mapa mundial del brote de viruela símica del 2022. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/world-map.html>