



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

Trabajo fin de grado para optar al título de “Grado en Medicina”

Características clínicas de la infección por Monkeypox
durante el primer brote epidémico en un hospital terciario

Autora: Marina López Guzmán

Tutora: Dra. María Dolores Ocete Mochón

Julio 2023

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	Resumen	1
2.	Abstract	2
3.	Palabras clave	2
4.	Introducción	3
	4.1. Orthopoxvirus	3
	4.1.1. Variola virus	4
	4.1.2. Vaccinia virus	5
	4.1.3. Cowpox virus	5
	4.1.4. Monkeypox virus	6
	A) Contexto histórico	6
	B) Características biológicas	6
	C) Distribución y epidemiología	8
	D) Patogenia	9
	E) Presentación clínica	9
	F) Diagnóstico microbiológico	12
	G) Vacunación	13
	H) Tratamiento	13
	4.2. Brote Monkeypox 2022	14
	4.2.1. Epidemiología y distribución	14
	4.2.2. Patogenia	15
	4.2.3. Factores demográficos	15
	4.2.4. Presentación clínica	16
	4.2.5. Diagnóstico diferencial	16
	4.2.6. Diagnóstico microbiológico	17
	4.2.7. Prevención	17
	4.2.8. Tratamiento	19
5.	Objetivos	20
	5.1. Objetivo principal	20
	5.2. Objetivos secundarios	20
6.	Material y métodos	21
	6.1. Diseño	21
	6.2. Variables	22
	6.3. Análisis estadístico	22
	6.4. Consideraciones bioéticas	23
7.	Resultados	25
	7.1. Características demográficas	25

7.2. Antecedentes epidemiológicos	27
7.3. Características de las lesiones	29
7.4. Síntomas generales	35
7.5. Influencia de la vacunación	40
7.6. Relación entre la aparición de complicaciones y el VIH	43
7.7. Influencia de la Profilaxis Preexposición para el VIH (PrEP) con la aparición de otras ITS y complicaciones	44
7.8. Relación entre el área genital como localización de la lesión y la aparición de síntomas generales y fiebre	45
8. <i>Discusión</i>	47
9. <i>Conclusiones</i>	52
10. <i>Bibliografía</i>	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Microfotografías electrónicas de los viriones de la viruela, la varicela y el virus vaccinia	7
Figura 2. Mapa de África occidental y central, áreas de selva tropical y zonas de mayor densidad de casos de infección por Monkeypox.....	8
Figura 3. Clínica generalizada propia de la infección por Monkeypox.....	10
Figura 4. Presentación de lesiones en manos, linfadenopatías inguinales y pústulas genitales	10
Figura 5. Exantema generalizado en un niño con inflamación de la parte inferior de la cara y el cuello debido a la presencia de adenopatías cervicales y submandibulares	11
Figura 6. Imagen de la evolución de las lesiones faciales por Monkeypox tras 16 meses del inicio de los síntomas.....	12
Figura 7. Se incluyen fotografías de lesiones pertenecientes a diferentes pacientes ordenadas por las sucesivas etapas evolutivas	31
Figura 8. Se observa un paciente con edema peneano y púrpura asociada en el pubis y muslos, el mismo paciente tras dos días de tratamiento con corticoides	32
Figura 9. Úlcera perianal aislada con centro necrótico y eritema perilesional	33
Figura 10. Úlceras perianales de distribución radial con bordes blanquecinos y base eritematosa.	33
Figura 11. Úlceras múltiples con eritema perilesional que afectan a ambos labios mayores	34
Figura 12. Orofaringe edematosa, eritematosa con exudado fibrinoso cubriendo la amígdala derecha y lesiones periorales con la morfología típica de la viruela del mono	34
Figura 13. Múltiples lesiones ulceradas coalescentes predominantemente en el lado ventral del pene. Edema asociado en la parte distal del pene	37
Figura 14. Paciente con múltiples úlceras en la nariz, labios y zona perioral. Asocia edema facial intenso en la nariz y el labio superior	38
Figura 15. Úlcera en el surco del glande del pene localizada en cara ventral, bordes blanquecinos. Resolución completa de la lesión y sin alteración morfológica residual	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tipo de muestra solicitada a los casos sospechosos de infección por Monkeypox.	22
Tabla 2: Características demográficas de los pacientes con Monkeypox.....	26
Tabla 3: Características epidemiológicas de los pacientes con Monkeypox	28
Tabla 4: Características de las lesiones de los pacientes con Monkeypox	30
Tabla 5: Características clínicas de los pacientes con Monkeypox	35
Tabla 6: Relación entre la vacunación contra la viruela y la presencia de fiebre u otros síntomas	40
Tabla 7: Relación entre la vacunación contra la viruela y la presencia de fiebre u otros síntomas de forma conjunta.	40
Tabla 8: Relación entre la vacunación contra la viruela y la presencia de fiebre u otros síntomas sin el caso NC	41
Tabla 9: Relación entre la vacunación contra la viruela y el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas.....	42
Tabla 10: Relación entre la vacunación contra la viruela y la aparición de secuelas	42
Tabla 11: Relación entre la infección por VIH y la aparición de fiebre u otros síntomas.....	44
Tabla 12: Relación entre el uso de PrEP y la presencia de otras ITS y complicaciones	42
Tabla 13: Relación entre el área genital como localización de la lesión y la aparición de síntomas generales y fiebre.....	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Porcentaje de hombres y mujeres confirmados de infección por Monkeypox.....	25
Gráfico 2: Procedencia de los pacientes confirmados de infección por Monkeypox.....	26
Gráfico 3: Tiempo hasta el inicio de los síntomas en los pacientes con infección por Monkeypox.....	28
Gráfico 4: Exposición de las lesiones más frecuentes producidas por el virus Monkeypox en los casos estudiados	29
Gráfico 5: Presencia de fiebre y otros síntomas en los casos confirmados por infección de Monkeypox.....	36
Gráfico 6: Ilustración de los síntomas generales que padecieron de forma más frecuente los pacientes incluidos en el estudio a causa de la infección por Monkeypox	36
Gráfico 7: Frecuencia de presentación de fiebre u otros síntomas según la vacunación de los individuos infectados por Monkeypox.....	41
Gráfico 8: Gráfico de cajas que muestra las distribuciones de los días hasta el inicio de los síntomas	42
Gráfico 9: Asociación entre la localización de la lesión en área genital y la presencia de fiebre u otros síntomas	46

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Mpox: Monkeypox.

HSH: Hombres que mantienen sexo con hombres.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

PHEIC: Public health emergency of international concern.

OMS: Organización mundial de la salud.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

RFLP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.

CDC: Centro para el control y la prevención de enfermedades.

RSI: Comité de emergencia del reglamento sanitario internacional.

ESPII: Emergencia de salud pública de importancia internacional.

EPI: Equipo de protección individual.

GBHSH: Gays, bisexuales y hombres que tienen sexo con hombres.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VHA: Virus de la hepatitis A.

PrEP: Profilaxis pre-exposición para VIH.

HPV: Virus del papiloma humano.

Cm: Centímetros.

ITS: Infecciones de transmisión sexual.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

1. Resumen

El brote universal causado por el virus Monkeypox (Mpox) durante el año 2022 ha afirmado el potencial endémico que muchos otorgaban a este virus desde la erradicación de la viruela. La infección zoonótica que era endémica en África occidental y central está multiplicando sus casos a nivel mundial.

La mayoría de las personas afectadas han sido hombres adultos. El 87% se identifican como Hombres que mantienen Sexo con Hombres (HSH), y todos ellos señalan haber mantenido relaciones sexuales de riesgo antes del inicio de los síntomas. El 20% de los pacientes afirma haber sido vacunado contra la viruela, no ha supuesto una variación en la clínica ni en la duración del cuadro. Una cuarta parte de los pacientes son VIH positivos con carga viral indetectable o baja, estos pacientes no han presentado formas más graves.

Los síntomas cutáneos han aparecido en todos los pacientes, entre ellas las lesiones tipo úlceras, pápulas y vesículas han sido las más frecuentes. El 89% de los pacientes presenta síntomas generales como fiebre, mialgias, cefalea y adenopatías inguinales dolorosas. El curso benigno de la infección conlleva una resolución total de las lesiones, y el 26% de los pacientes presentan secuelas, las más frecuentes las cicatrices.

La dispersión de los casos a nivel mundial, la concentración de los mismos en un grupo social determinado, las nuevas características epidemiológicas y la variabilidad clínica respecto a otros brotes de este mismo virus hacen de este estudio una herramienta para comprender mejor la situación virológica actual.

2. Abstract

The universal outbreak caused by the Monkeypox virus during 2022 has affirmed the endemic potential that many granted to this virus since the eradication of smallpox. The zoonotic infection that was endemic in West and Central Africa is multiplying its cases worldwide.

The majority of those affected have been adult men. 87% are identified as Men who have Sex with Men (MSM), and all of them indicate having had risky sex before the onset of symptoms. 20% of the patients claim to have been vaccinated against smallpox, it has not involved a variation in the clinic or in the duration of the symptoms. A quarter of the patients are HIV positive with undetectable or low viral load, these patients have not presented more severe forms.

Skin symptoms have appeared in all patients, among them ulcer-like lesions, papules and vesicles have been the most frequent. 89% of patients present with general symptoms such as fever, myalgia, headache and painful inguinal adenopathies. The benign course of the infection entails a total resolution of the lesions, and 26% of the patients present sequelae, the most frequent scars.

The dispersion of cases worldwide, their concentration in a given social group, the new epidemiological characteristics and the clinical variability with respect to other outbreaks of this same virus make this study a tool to better understand the current virological situation.

3. Palabras clave

Monkeypox, vesicle, genital ulcer, MPX

4. Introducción

La infección por Monkeypox (m-pox) fue declarada como PHEIC (Public Health Emergency of International Concern) el 23 de julio de 2022 por el Director General de la Organización Mundial de la Salud. Fue definido como un brote que constituye un riesgo para la salud pública de otros estados y se manifestó la necesidad de cooperación internacional para mitigar la propagación de la infección. Monkeypox es una de las cuatro especies de Orthopoxvirus que causan enfermedades exantemáticas febriles en el ser humano, junto con el virus Vaccinia, de la Viruela y de la Viruela Bovina. (1)

El primer caso producido en un ser humano de infección por Monkey-pox se dio en República Democrática del Congo en un niño de 9 meses, en el año 1970. Desde 1970 hasta el año 2022, múltiples brotes y casos esporádicos han ocurrido en áreas de África central y occidental. El primer brote fuera de África ocurrió en Estados Unidos en 2003, con un total de 43 casos. La principal fuente de infección fue el contacto con perros de la pradera infectados por roedores importados desde Ghana. Después de la erradicación de la viruela en 1980, Monkeypox ha adquirido importancia virológica de forma gradual dentro del género de los Orthopoxvirus, nombrándose como el más prevalente en el ser humano. (2)

4.1. Orthopoxvirus

El género Orthopoxvirus forma parte de la familia de los Poxviridae. Los viriones de los Orthopoxvirus son grandes y tienen forma de ladrillo, con unas dimensiones de 220-450 nm x 140-260 nm x 140-260 nm. Las partículas de poxvirus poseen aproximadamente la mitad de las 200 proteínas que se pueden codificar a partir del genoma del virus. El genoma se halla en el interior del núcleo, dentro de una formación de nucleoproteínas llamada nucleosoma, y consiste en una única molécula lineal de ADN bicatenario. Se han descrito las secuencias completas del ADN genómico de varias de las especies de Orthopoxvirus. (3)

La patogenia de las infecciones causadas por Orthopoxvirus se caracteriza por la entrada del virus a través de la vía respiratoria, mucosas o una dehiscencia cutánea, donde el virus se reproduce localmente. Posteriormente hay una diseminación por el sistema linfático local, alcanzando la fase de viremia primaria. La aparición de fiebre junto a la multiplicación del

virus en los órganos define la fase de viremia secundaria. Por último, el virus invade la piel, produciendo el exantema pustuloso característico.

El diagnóstico de las infecciones provocadas por Orthopoxvirus se realiza mediante pruebas de laboratorio tales como reacción en cadena de la polimerasa, cultivo viral y microscopia electrónica del material de las lesiones cutáneas. También es posible diagnosticar el microorganismo causal mediante análisis serológico del suero. (4)

4.1.1. Variola virus

Es el agente causal de la viruela, huésped humano estricto y sin reservorio animal conocido. En 1980, la Asamblea General de la OMS declaró que la viruela había sido erradicada, hasta este momento la enfermedad de la viruela era una de las más peligrosas para el ser humano. El virus era transmitido entre humanos por grandes partículas respiratorias inhaladas por personas susceptibles o por contacto cara a cara con una persona infectada, siendo menos frecuente la infección por aerosoles o contacto directo de la lesión.

Clínicamente se diferenciaron dos cepas de Variola virus, la “variola mayor” produjo un síndrome que consistía en un cuadro severo, fiebre, postración, erupción cutánea centrífuga (con mayor número de lesiones en la mucosa oral, la cara y extremidades). Después de un período de incubación asintomática de 10 a 14 días (rango, 7 a 17 días), aparecía la fiebre y ocasionalmente petequias. Podía aparecer una serie de síntomas constitucionales asociados como dolor de espalda, dolor de cabeza, vómitos y postración. La tasa de mortalidad alcanzaba el 30% en formas de shock sistémico o toxemia, y el contagio entre contactos no vacunados dentro de los hogares se dio en un 30-80%.

La “Variola minor” fue una infección con tasas de letalidad <1%, aunque presentó tasas de contagio entre contactos no vacunados dentro de los hogares tan altas como las observadas en las infecciones por la cepa “Variola mayor”. (5)

El último caso espontáneo de viruela en el mundo se produjo en Somalia en octubre de 1977, aunque en Reino Unido ocurrió un caso mortal en un laboratorio de la Universidad de Birmingham en agosto de 1978. La vacunación masiva para la erradicación de la viruela se

dio en zonas de África Central y del Oeste, principalmente 20 países africanos situados desde Mauritania hasta el río Congo. En el periodo comprendido entre enero de 1967 y diciembre de 1969 se vacunaron 100 millones de personas en dicha zona. (6)

4.1.2. Vaccinia virus

La viruela se pudo erradicar a nivel mundial gracias a ciertas cepas del virus Vaccinia que se utilizaron para la vacunación humana. Desde el principio de la década de 1980, Vaccinia y algunos otros poxvirus se han utilizado como vectores recombinantes para la expresión de una variedad de proteínas, incluidos los inmunógenos de vacunas. Las infecciones por el virus Vaccinia generalmente no se consideran que ocurran de forma natural, aunque las transmisiones de vacunados a ganado y de ganado a humanos ocurrieron en granjas durante la campaña de erradicación de la viruela. Brotes esporádicos de infección causados por la subespecie del virus Vaccinia, llamada Buffalo-pox virus, se han notificado en la India, Egipto, Bangladesh, Pakistán e Indonesia.

La inmunización con el virus Vaccinia aporta protección cruzada frente a otras infecciones por Orthopoxvirus, incluida la viruela. Se estima que la eficacia de la vacuna preexposición es de un 100% durante 1-3 años después de la vacunación. La protección completa contra la viruela no es de por vida, tras el brote de viruela del mono en Estados Unidos en 2003 se objetivó que la vacuna no protege por completo contra la adquisición de la enfermedad sistémica por Orthopoxvirus tras más de 20 años posvacunación.

Debido al largo periodo de incubación asintomática de las enfermedades sistémicas por Orthopoxvirus (10-14 días) la inmunización con el virus Vaccinia es eficaz como profilaxis posexposición en personas que han tenido contacto con pacientes afectados de viruela. La vacunación debe realizarse lo más pronto posible ya que pierde eficacia tras los tres primeros días. (7)

4.1.3. Cowpox virus

La viruela bobina se trata de una infección profesional rara por contacto con vacas infectadas, aunque también se puede adquirir por contacto con otros animales afectados como pueden ser ratas, gatos domésticos, y elefantes. Produce úlceras características en la ubre de

la vaca y en la mano del ordeñador. El virus de la viruela bobina se ha aislado en humanos y en una variedad de roedores pequeños en Europa y regiones de Asia. (8)

4.1.4. Monkeypox virus

A) Contexto histórico

La viruela del mono fue denominada así porque se describió por primera vez en monos asiáticos cautivos, sin embargo, sólo se había observado de forma natural en África. Se describió por primera vez en el State Serum Institute, Copenhague, por Von Magnus en el año 1958, quien la definió por ser una enfermedad vesiculopustulosa generalizada de primates en cautividad. Entre 1958 y 1968 se reconoció una enfermedad similar en varias colonias de primates cautivos en Europa y Estados Unidos. En 1970 se notificó el primer caso de infección por viruela del mono en humanos en República Democrática del Congo, en áreas de selva tropical. Las zonas de mayor prevalencia fueron Liberia, Costa de Marfil, Sierra Leona, Nigeria, Benin, Camerún y Gabón, pero la mayoría de los casos se desarrollaron en República Democrática del Congo, donde la enfermedad es endémica. (8)

Desde entonces la infección por Monkeypox ha originado casos esporádicos y limitados en el continente africano. En 2003 se notificaron 47 casos (37 confirmados y 10 sospechosos) en Estados Unidos, los cuales tenían en común el contacto con perros de la pradera procedentes todos del mismo distribuidor, el cual transportaba una rata de Gambia enferma desde Ghana como mascota exótica. (9)

B) Características biológicas

El virus Monkeypox respecto al resto de virus del género Orthopoxvirus es morfológicamente idéntico, todos muestran reactividad serológica cruzada y protección cruzada en múltiples animales. El material genético del virus Monkeypox es ADN de doble hélice que se asemeja morfológicamente a un ladrillo, su tamaño oscila entre 200 y 250 nm de diámetro. Se puede observar mediante microscopía electromagnética ampliada x 10000, tal y como se observa en la Figura 1. (10)

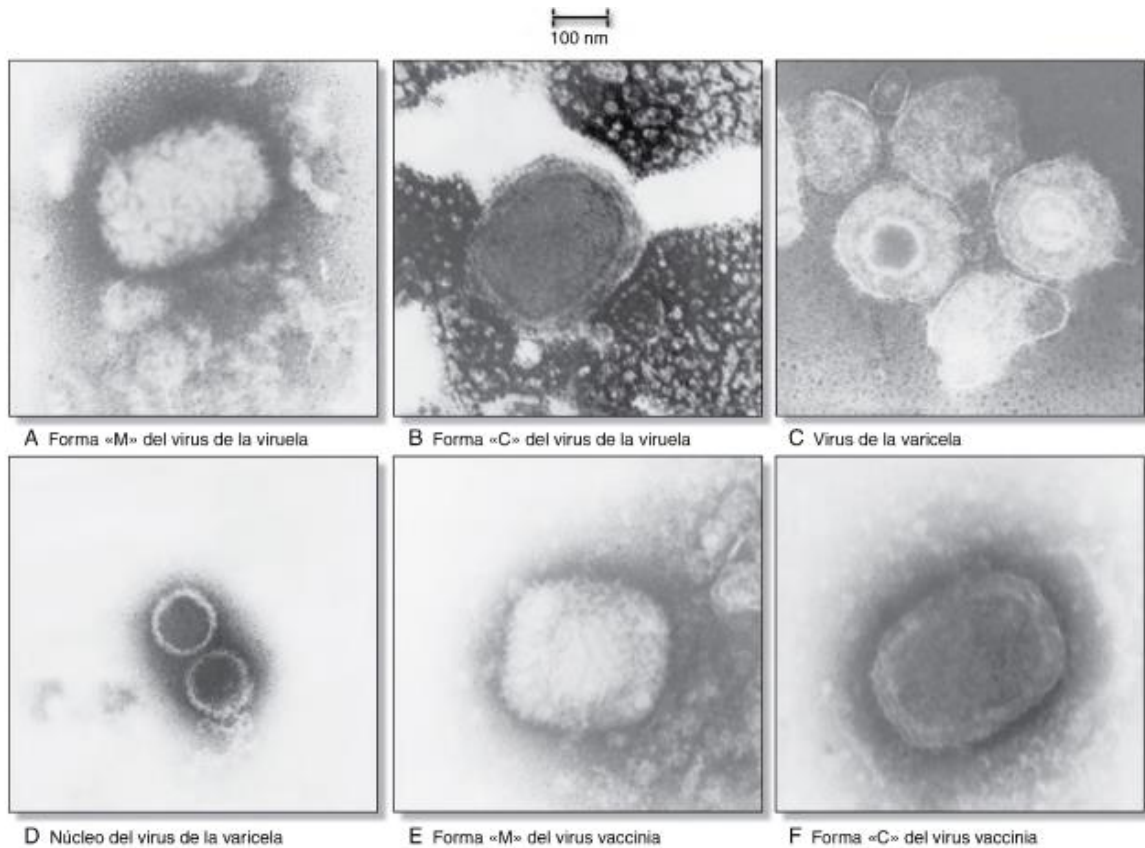


Figura 1: microfotografías electrónicas de los viriones de la viruela, la varicela y el virus vaccinia. Fuente: *Principles and practise of infectious diseases. 8th edition. Philadelphia: ELSEVIER Á. Volumen 1. 2015. Imagen cedida por Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.*

En el estudio de las repercusiones que estos virus tienen en la membrana corioalantoidea de los embriones de pollo se observa que los virus Monkeypox y Variola causan lesiones pequeñas y opacas, mientras que el Cowpox y Vaccinia virus producen lesiones de mayor tamaño. Tanto Monkeypox como Cowpox y Vaccinia virus causan lesiones hemorrágicas, y el virus Variola es el único que no. Esta técnica se ha utilizado para realizar el diagnóstico diferencial en pacientes con cuadros febriles y lesiones cutáneas sugestivas.

La expresión de la enfermedad en monos fue de una única lesión localizada en el caso de Cowpox y Vaccinia virus, mientras que para aquellos infectados por Monkey-pox y Variola virus fue de erupción generalizada. Son múltiples los animales naturalmente infectados por Orthopoxvirus en el caso de Cowpox, Monkeypox y Vaccinia virus, el virus Variola únicamente infectó a humanos. (8)

C) Distribución y epidemiología

Todos los casos conocidos se describieron en zonas forestales de lluvia tropical en la parte oeste y central de África. De 404 casos reportados entre 1970 y 1986, el 86% estaban ubicados en pequeños pueblos. La Figura 2 muestra el mapa de África occidental y central, con la extensión de la selva tropical y los lugares donde se produjeron casos de Monkeypox entre el año 1970 y 1986.

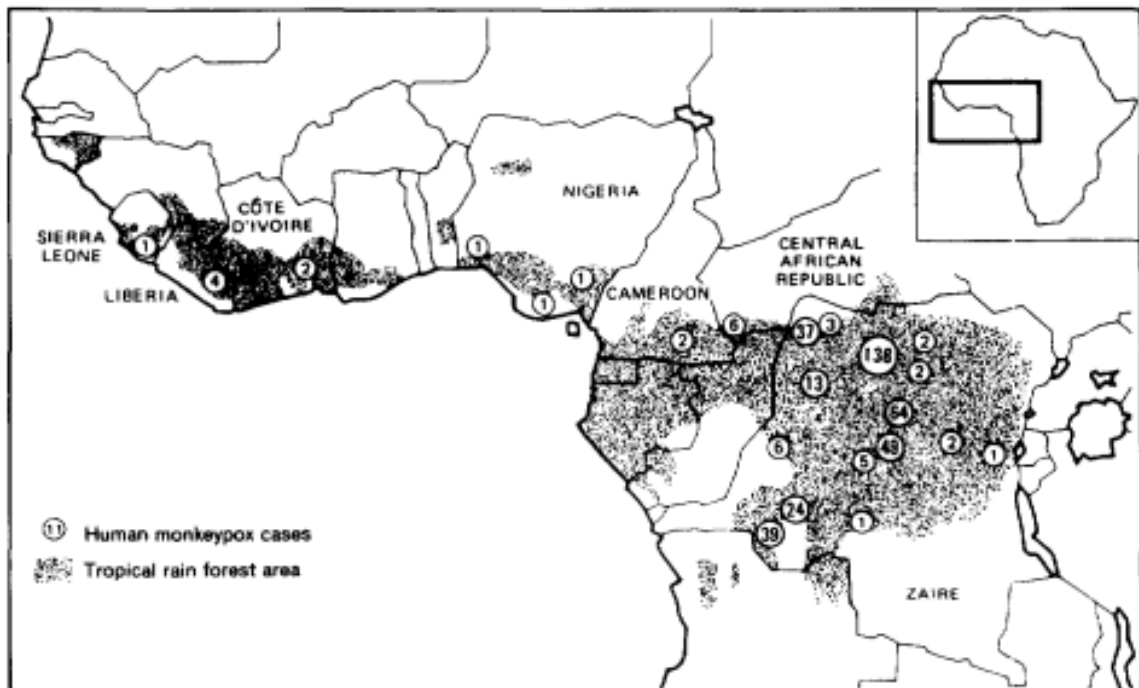


Figura 2: Mapa de África occidental y central, áreas de selva tropical y zonas de mayor densidad de casos de Monkeypox. Fuente: *The orthopoxviruses*. Academic Press; 1989. Imagen cedida por Fenner F, Wittek Riccardo, Dumbell KR.

Se notificaron casos por viajes a zonas endémicas en los siguientes países: UK, Israel, Singapur y en Estados Unidos. Estos brotes se caracterizaron por originarse a partir del clado de África occidental, el cual causó un brote en Nigeria en el año 2017 y presentó un 3% de mortalidad. Los casos confirmados en África central se originan generalmente a partir del clado de la Cuenca del Congo, se asocian con mayor virulencia y la tasa de mortalidad llega al 10% de los casos. (11)

La incidencia de la infección por Monkeypox se ha acelerado en los últimos años, en la década de 1970 se confirmaron 47 casos, en la década siguiente ascendieron a 356 casos confirmados, sin cambios significativos en la década de 1990. Desde los 2000 hasta 2019 los casos confirmados y sospechosos ascendieron a 10 000 y 18 000 respectivamente. El 16 de marzo de 2018 la Organización Mundial de la Salud publicó el informe epidemiológico semanal, en el cual se plasmó la emergente zoonosis causada por Monkeypox. El aumento de casos diagnosticados en zonas del centro de África durante esa última década respecto a los 40 años anteriores reflejaba el futuro potencial expansivo del virus. (12)

La mayoría de los casos se producen en niños no vacunados, presentando el 75% más de 100 lesiones, quedando incapacitados para realizar actividades físicas y siendo dependientes de cuidados intensivos de enfermería.

D) Patogenia

La entrada del virus en el organismo se produce por abrasión de la piel o por la mucosa del tracto respiratorio superior. Durante la viremia primaria hay localización del virus en ganglios linfáticos regionales y en la viremia secundaria diseminación por el cuerpo, apareciendo la erupción cutánea. El exantema febril agudo se manifiesta tras 12 días de incubación de la infección y las lesiones cutáneas individuales se desarrollan evolutivamente en progresión: mácula, pápula, vesícula y pústula. (13)

E) Presentación clínica

A nivel clínico la viruela del mono se caracterizaba por tener gran similitud con la viruela: fiebre, erupción vesiculopustular con distribución centrífuga (con marcada presencia en palmas de las manos y plantas de los pies), dificultad respiratoria, y en algunos casos muerte por shock séptico. Las pústulas cutáneas presentan un tamaño de 0,5 cm de diámetro aproximadamente, pueden observarse en mucosa oral y en la lengua.

La principal diferencia con respecto a la viruela era la afectación de los ganglios linfáticos, en región submandibular, cervical y sublingual, con adenopatías más pronunciadas. Aparecían de forma precoz 1-3 días antes de las lesiones cutáneas y simultáneas a la fiebre. Ejemplos ilustrativos se presentan en las Figuras 3, 4 y 5.



Figura 3: Clínica generalizada propia del Monkeypox, se trata de una niña de 7 años con viruela del mono en la región de Zaire. Vista frontal y posterior durante el octavo día de presentación del exantema. *Fuente: Bulletin of the World Health Organization. 58 (2): 165-182 (1980).*



Figura 4: Se observa la densidad de presentación de lesiones en manos, linfadenopatías inguinales y pústulas genitales. *Fuente: Bulletin of the World Health Organization. 58 (2): 165-182 (1980).*



Figura 5: Llama la atención el exantema generalizado en un niño con inflamación de la parte inferior de la cara y el cuello debido a la presencia de adenopatías cervicales y submandibulares. *Fuente: Bulletin of the World Health Organization. 58 (2): 165-182 (1980).*

La infección producía una clínica limitada de 4 semanas, hasta que las costras se separaban y se formaba una capa nueva de piel. En personas no vacunadas la tasa de letalidad alcanzó el 10%. (3)

Las complicaciones aparecían en un 40% de los pacientes, principalmente sobreinfecciones bacterianas de las lesiones cutáneas, problemas respiratorios, cicatrices permanentes, alopecia y opacidades corneales. La Figura 6 muestra en la imagen de la izquierda el rostro de una niña con lesiones vesiculosas faciales, más concentradas en los labios, la lengua y los párpados. La imagen de la derecha es la misma niña 16 meses después del inicio de los síntomas, se observa hiperpigmentación de la piel como secuela de las lesiones. La mortalidad global fue de alrededor del 10%, ascendiendo al 15% en pacientes pediátricos no vacunados. (14)



Figura 6: Imagen de la evolución de las lesiones faciales por Monkeypox tras 16 meses del inicio de los síntomas. Fuente: *Bulletin of the World Health Organization*. 58 (2): 165-182 (1980).

F) Diagnóstico microbiológico

Las muestras recomendadas para el diagnóstico de laboratorio en la mayoría de las infecciones por poxvirus son de al menos dos o cuatro costras y/o material de las lesiones vesiculares. Se puede hacer biopsia de las lesiones para la evaluación viral directa o inmunohistoquímica. Las muestras de sangre y garganta durante fase febril prodrómica y a principios de la fase de erupción fueron también una fuente potencial de virus durante la viruela. Las muestras de suero del paciente permiten obtener serologías para el diagnóstico de infección viral, se deben obtener dos muestras de suero lo antes posible en el curso de la enfermedad y la segunda en un periodo de 3-4 semanas posinfección. (4)

Los métodos genéticos de detección de ácido nucleico viral en muestras por análisis de PCR o RT-PCR (PCR en tiempo real) poseen alta sensibilidad y la obtención de los resultados es rápida, por lo que es útil en los laboratorios clínicos y son los métodos apropiados de diagnóstico rutinario ante la sospecha de infección por Monkeypox. Se han realizado estudios por detección de un solo gen, polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP)

y análisis de secuencia de amplicón, pero estos métodos son tiempo-dependientes y no se utilizan en la práctica clínica habitual.

En ocasiones la única forma de definir la etiología de la enfermedad es por detección de anticuerpos o detección directa de antígenos de poxvirus mediante inmunohistoquímica. Los estudios serológicos empleados son ELISA, *Western blotting* y ensayo de inhibición de la hemaglutinación. La presencia de anticuerpos IgG e IgM se da en el suero del paciente desde el quinto día hasta el octavo día después de la aparición del rash, respectivamente. Este método no es específico para el diagnóstico de infecciones causadas por Monkeypox ya que puede ser positivo para cualquier infección causada por un Ortopoxvirus.

La microscopia electrónica facilita el diagnóstico diferencial ante una infección por Ortopoxvirus respecto a virus herpes o Parapoxvirus. Se puede observar la apariencia intracitoplasmática del virus en forma de ladrillo, con cuerpos laterales y unas dimensiones de 200-300 nm.(2)

G) Vacunación

En 1979 la Comisión Global para la Certificación de la Erradicación de la Viruela determinó que la vacunación de la viruela no estaba justificada para la prevención de la infección de la viruela del mono. En 2003, tras el brote en Estados Unidos, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendó la vacunación de la viruela hasta los 14 días posexposición con casos confirmados para la reducción de los síntomas. No se utilizó la vacunación en las zonas endémicas debido al coste y la falta de seguridad del uso de una vacuna atenuada en una población donde también es endémica la infección por VIH. (12)

H) Tratamiento

No hay medicamentos aprobados para el tratamiento de infecciones por Poxvirus. Se han realizado estudios experimentales en animales a los que se les ha administrado el virus de la viruela del mono del clado de la Cuenca del Congo, y como tratamiento experimental Tecovirimat (ST-246). Esta molécula inhibe la replicación de los Orthopoxvirus, incluyendo Variola virus e infecciones por Monkeypox virus en primates. El resultado del estudio fue que todos los animales del grupo tratado sobrevivieron, a pesar de presentar sintomatología

cutánea. Actualmente las líneas de investigación se centran en los inhibidores de la ADN polimerasa, el Cidofovir es un análogo de nucleótido monofosfato y su derivado oral biodisponible es CMX-001, ambos tienen datos *in vitro* e *in vivo* de actividad anti-orthopoxvirus. En el estudio antes nombrado se trató a un segundo grupo con Cidofovir, a pesar del tratamiento en dicho grupo hubo un 19% de mortalidad. (2,15)

4.2. Brote Monkeypox 2022

4.2.1. Epidemiología y distribución

En mayo de 2022 en Reino Unido se identificaron varios casos de Monkeypox sin antecedentes de viajes recientes a áreas endémicas o contacto con casos notificados previamente. A partir de esta fecha numerosos países, principalmente de Europa y América, han comunicado casos sin vínculos epidemiológicos con zonas endémicas de África occidental o central. El 23 de julio de 2022 tuvo lugar la segunda reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) en relación con el brote de Mpox en varios países, donde el director general de la OMS declaró el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). (16)

El 6 mayo de 2022 múltiples casos de Monkeypox se identificaron en Reino Unido, el primero de ellos afirmaba haber viajado a Nigeria, el resto no presentaron factores de riesgo ni hubo contacto entre ellos. Las muestras de estos pacientes, sometidas a PCR, confirmaron que la causa de la infección fue el virus Monkeypox perteneciente al clado de África occidental, menos letal que el clado de la Cuenca del Congo. El 18 de mayo Portugal, Canadá y España documentaron 14, 13 y 7 casos de infección por Monkeypox, respectivamente. Este mismo día Estados Unidos notificaba el primer caso. (17)

El CDC confirmó el pasado 1 de febrero de 2023 un total de 86 956 casos en 110 países diferentes y 119 pacientes fallecidos a causa de la infección durante el brote de Monkeypox de 2022. (18)

La situación epidemiológica de los casos de viruela del mono en España se actualizó por el Centro Nacional de Epidemiología en el mes de abril del 2023: se han notificado un

total de 7 547 casos confirmados procedentes de 17 Comunidades Autónomas, siendo las más afectadas Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana. (19)

4.2.2. Patogenia

Durante los dos primeros meses del brote actual de Monkeypox se han realizado diversos estudios dadas las diferencias epidemiológicas y clínicas que han sucedido respecto a la infección ya definida que causaba este virus. Se ha observado que la mayoría de los pacientes afectados han sido hombres con orientación sexual gay o bisexual.

Hay una clara sospecha de transmisión por vía sexual, en contraposición a los datos recogidos en estudios previos a este brote que señalan la vía respiratoria y el contacto directo de las lesiones como principal forma de transmisión. La presentación precoz de erupciones vesiculares a nivel genital o anal hacen sospechar de contacto físico estrecho mantenido durante relaciones sexuales. En algunos pacientes estas lesiones preceden a cualquiera de los síntomas sistémicos.(10,20,21)

4.2.3. Factores demográficos

La media de edad ronda los 38 años, a diferencia de la afectación frecuente vista anteriormente en población infantil en las zonas endémicas de esta enfermedad. La vacuna de la viruela ofrece un 85% de protección frente a la viruela del mono, la vacunación rutinaria cesó en 1980 tras la erradicación de dicha enfermedad por lo que los individuos por debajo de los 40 años son vulnerables hoy en día a la infección por Monkeypox.

La mayoría de los pacientes son hombres y han tenido una infección de transmisión sexual en algún momento de su vida. El 48% de los pacientes son positivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, aunque esta característica no conlleva un agravamiento de los síntomas ni un cuadro más generalizado. La mayoría de los pacientes reconocen haber mantenido relaciones sexuales de riesgo en las últimas semanas. El tiempo transcurrido entre el contacto y el desarrollo de las lesiones es de 5 a 21 días, con una media de 7,6 días. (22,23)

4.2.4. Clínica

Las lesiones maculopapulosas características de la infección si se han presentado como síntoma principal, pero no de forma centrífuga, sino como lesiones aisladas habitualmente en la zona anogenital y en la mucosa genital. Casi el total de las personas presentan una erupción, más de la mitad tienen menos de 10 lesiones, el 73% tienen lesiones en la zona anogenital y el 41% en mucosas.

Un amplio espectro de lesiones cutáneas se ha definido durante este brote, incluyendo máculas, pápulas, vesículas, y costras. Se han presentado lesiones simultáneas en múltiples fases evolutivas. La presentación más frecuente de la infección es de una lesión cutánea o varias en zona anogenital, tronco o cara, con aumento del número de lesiones y posibles síntomas sistémicos.(24)

En cuanto a los síntomas sistémicos los más frecuentes que se han presentado son fiebre (62%), letargia (41%), mialgias (31%) y dolor de cabeza (27%). En el 56% de los casos se han observado linfadenopatías, con mayor frecuencia inguinales. Algunas de las complicaciones que se han reportado son dolor anorrectal, sobreinfección de las lesiones, faringitis que limita la ingesta oral, lesiones oculares y miocarditis (autolimitada y resuelta sin necesidad de tratamiento antiviral). No se ha notificado ninguna muerte a causa de la infección vírica por Monkeypox. (14,25–27)

4.2.5. Diagnóstico diferencial

La principal lesión de la viruela del mono son lesiones de contenido líquido, purulento y umbilicadas. Según el estadio de las lesiones: si son pequeñas pápulas el diagnóstico se debe hacer descartando picaduras o molusco contagioso, si las lesiones contienen líquido purulento de debe descartar varicela, herpes o foliculitis. Si las lesiones se erosionan y se cubren con costras se debe descartar varicela, impétigo y picaduras.

Según la localización de las lesiones, en el caso del área genital se debe descartar:

- Herpes simple: precedido de escozor, vesículas agrupadas policíclicas que rápidamente erosionan siendo muy dolorosas. Cursa con adenopatías de menor tamaño y menos dolorosas que en la viruela del mono.

- Sífilis primaria: la lesión característica es el chancro duro, lesión poco o nada dolorosa que desaparece espontáneamente
- Sífilis secundaria: exantema papular extenso que afecta a tronco y extremidades, con importante afectación palmoplantar. Las lesiones son eritematodescamativas, con un collarite epidérmico característico.
- *Chlamydia trachomatis*: produce proctitis poco específica que puede ir acompañada de lesiones ulceradas únicas o múltiples perianales.
- Sarna nodular: pápulas induradas, muy pruriginosas y no se acompañan de síntomas sistémicos
- Molusco Contagioso: lesiones sólidas, umbilicadas, no se suelen acompañar de linfadenopatía ni clínica general. (28)

4.2.6. Diagnóstico microbiológico

Las muestras tomadas de las lesiones se analizan mediante PCR que detecta el ADN de Monkeypox, o en su defecto de Orthopoxvirus. Al tomar las muestras el profesional debe ir equipado con el EPI correspondiente. Todas las muestras deben enviarse en triple envase, junto con la solicitud y ser remitidas al servicio de Microbiología de referencia.

- Lesión cutánea: en caso de lesión vesiculosa, pustulosa o costrosa es esencial romper la lesión.
- Lesión en mucosa (recto, faringe, uretra, vagina, conjuntiva) se realizará una toma de muestra frotando la mucosa afectada cuidadosamente.

Se debe introducir el escobillón con el que se ha tomado la muestra en un medio de transporte específico para virus. (29)

4.2.7. Prevención

Actualmente en España se dispone de dos marcas comerciales para la vacunación frente a la viruela, para prevenir tanto la viruela como la viruela del mono: Imvanex y JYNNEOS™.

Imvanex: Virus vivo modificado de la viruela vacunoide de Ankara.

JYNNEOS™: Vacuna de virus vivos atenuados.

Se administran ambas por vía subcutánea y la pauta estándar de administración de estas es de 0,5 ml. Después de dos dosis de vacuna la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos suficientes y tienen un buen nivel de protección frente a la viruela del mono.

El Ministerio de Sanidad publicó el 22 de marzo del 2023 las siguientes recomendaciones: la pauta preexposición debe ser de dos dosis con un intervalo de al menos 28 días, si hay antecedente de vacunación frente a la viruela se puede valorar no administrar la segunda dosis. La pauta recomendada en posexposición es de una sola dosis.

En el momento actual no se recomienda la administración de la vacuna frente a la viruela del mono a la población general. Puede utilizarse la vacuna para la protección en dos situaciones:

- Preexposición: personas que mantienen prácticas sexuales de riesgo, principalmente GBHSH (Gays, Bisexuales y Hombres que tienen sexo con Hombres) y personas con riesgo ocupacional como personal sanitario y de laboratorio.
- Posexposición: contactos estrechos de casos confirmados que no hayan pasado la enfermedad, personal sanitario que haya tenido un contacto cercano sin EPI o haya tenido alguna incidencia en el uso del EPI, personal de laboratorio que maneje muestras de pacientes sospechosos o confirmados que haya presentado alguna incidencia en el uso del EPI. La vacunación se debe realizar en los primeros 4 días tras el primer contacto, aunque se puede ofrecer hasta los 14 días.

En caso de inmunosupresión, embarazo, lactancia y población infantil se recomienda la vacunación en situaciones de riesgo, tras una evaluación individualizada del beneficio/riesgo por un personal sanitario y con consentimiento previo de los tutores legales.

Las medidas preventivas esenciales para evitar la propagación del brote son minimizar las interacciones con otras personas, especialmente con población vulnerable, evitando el contacto físico y las relaciones sexuales hasta que las lesiones hayan cicatrizado por completo. Las lesiones deben estar cubiertas y en los casos que presenten elevado número de lesiones, siendo imposible cubrirlas por completo, se aconseja el aislamiento en el domicilio. La OMS recomienda el uso de preservativo en las relaciones sexuales durante las primeras 12 semanas

tras finalizar el aislamiento. Usar mascarilla quirúrgica, especialmente en aquellos que presenten síntomas respiratorios. La persona enferma debe tener utensilios designados únicamente para él. (30)

Se han descrito casos de miocarditis, pericarditis o miopericarditis tras la administración de la vacuna. Se explica este hecho por dos mecanismos: un daño producido de forma directa por el virus atenuado de la viruela y una respuesta inflamatoria cardíaca mediada por linfocitos Th1 en respuesta a la vacuna. (31)

4.2.8. Tratamiento

El abordaje de la mayoría de los pacientes se realiza mediante tratamiento de soporte proporcionando analgesia, solo el 5% de los pacientes necesitan tratamiento específico. Los fármacos administrados son por vía intravenosa o tópica cidofovir, tecovirimat o inmunoglobulina. (32)

5. Objetivos

Objetivo principal: determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por Monkeypox virus en nuestra área y poner en evidencia las diferencias del actual brote de infección de viruela del mono con respecto a los otros brotes endémicos descritos previamente.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la relación epidemiológica de los casos presentados.
2. Definir la sintomatología más frecuente en el actual brote.
3. Determinar en el grupo estudiado el valor protector de la vacuna de la viruela.
4. Constatar si la profilaxis preexposición para el VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones clínicas.
5. Establecer el grado en el que coexisten infecciones de transmisión sexual en estos pacientes.
6. Estudiar la similitud entre los casos graves.

6. Material y métodos

6.1. Diseño

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los casos diagnosticados de infección por Monkeypox en el Servicio de Microbiología del Consorcio Hospital General de Valencia, desde el 6 de junio hasta el 11 de noviembre del 2022.

El diagnóstico se realizó mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Los kits diagnósticos utilizados fueron:

1. RealStar®Orthopoxvirus PCR Kit 1.0: es un sistema de reactivos, basado en la tecnología de PCR en tiempo real, para la detección y diferenciación simultáneas de especies de ortopoxvirus no variólico (OPXV no variólico) y de ADN específico del virus variólico (VARV). Las especies de orthopoxvirus no variólicas incluyen: virus de la viruela vacuna, virus de la viruela del mono, virus de la viruela del mapache, virus de la viruela del camello y virus vaccinia. La secuencia de la región diana del virus de la viruela vacuna se utiliza como control positivo para la detección de orthopoxvirus no virales.

2. VIASURE Monkeypox virus Real Time PCR Detection Kit: el Kit está diseñado para el diagnóstico de la viruela del mono en muestras clínicas. Después del aislamiento del DNA, la detección del virus de la viruela del mono se realiza mediante la amplificación de una región conservada de los genes G2R y F3L, utilizando oligonucleóticos específicos y una sonda marcada con fluorescencia.

El diagnóstico se realizó inicialmente en dos pasos, las muestras se analizaban en primer lugar con el RealStar®Orthopoxvirus PCR Kit 1.0 y las positivas para Ortopoxvirus no variólico (OPXV no variólico) se confirmaban mediante el kit VIASURE Monkeypox virus Real Time PCR Detection Kit.

Comprobada la concordancia entre los dos métodos, entre los dos ensayos y la concordancia de los resultados en muestras analizadas en paralelo en nuestro laboratorio y en laboratorio de referencia, el análisis de las muestras se realizó en un solo paso mediante el VIASURE Monkeypox virus Real Time PCR Detection Kit.

Las muestras tomadas de los pacientes fueron en su mayoría un exudado cutáneo tomado en la zona de las lesiones. En algunos pacientes se analizaron otras muestras, orofaríngea, uretral o anal.

Como se muestra en la Tabla 1, el tipo de muestra que se tomó en 52 casos (98%) para la confirmación diagnóstica fue un exudado cutáneo, solo hubo un paciente al que no se le realizó porque se obtuvo el diagnóstico mediante un exudado uretral. A 36 pacientes (68%) se les realizó además del exudado cutáneo, una toma de exudado faríngeo, a 23 de ellos (43%) una muestra de exudado ano-rectal y a 29 (55%) se les tomó muestra de exudado uretral.

Tabla 1. Tipo de muestra solicitada a los casos sospechosos de infección por Monkeypox.

Exudado cutáneo	52	98%
Exudado faríngeo	36	68%
Exudado ano-rectal	23	43%
Exudado uretral	29	55%

Fuente: elaboración propia.

También se solicitaron serologías para la detección de sífilis, VIH, VHB, VHC Y VHA. Los datos epidemiológicos y clínicos se han obtenido de las historias clínicas, de la anamnesis y exploraciones físicas realizadas en la primera visita y durante el seguimiento.

6.2. Variables

Los datos recogidos incluyen: sexo, edad, vacunación previa de viruela, nacionalidad, orientación sexual, infección por VIH, uso de profilaxis pre-exposición para VIH (PrEP), presencia de síntomas sistémicos, linfadenopatías, manifestaciones cutáneas, localización de las lesiones, otra sintomatología. Definimos la zona genital como anal, genital, labios mayores, pene, perianal, pubis.

6.3. Análisis estadístico

El software estadístico que se utilizará para realizar el plan estadístico será el IBM SPSS Statistics 26.0. Para las variables categóricas, se muestran las frecuencias y los porcentajes. Para las variables continuas, se muestran las medias y desviación estándar y la mediana y el rango intercuartílico. Las comparaciones entre grupos se realizarán mediante Chi² de Pearson

para las proporciones (variables categóricas) y mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las distribuciones (variables continuas). Se usan pruebas no paramétricas debido al escaso tamaño muestral de algunos grupos de comparación.

Todas las comparaciones múltiples se ajustarán por la corrección de Bonferroni. Todos los contrastes significativos irán acompañados del estimador del tamaño del efecto para completar la interpretación de los resultados.

Para variables categóricas será la V de Cramer y, para las continuas, será la d de Cohen. El criterio para la clasificación de la magnitud del efecto será para:

- d de Cohen¹: pequeño (d = 0,2-0,4), medio (d= 0,5-0,8) y grande (d= superior a 0,8)
- V de Cramer²: 0.00-0.09 como despreciable, 0.10-0.29 como bajo, 0.30-0.49 como medio y a partir de 0.50 como alto

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0.05$)³.

6.4. Consideraciones éticas

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la normativa vigente. El actual estudio forma parte de los datos recogidos y compartidos para el estudio FSG 023-22 "Clínica y Epidemiología del brote de infección por Monkeypox en España en el año 2022. Estudio CEME-22. Fase I").

Consentimiento informado: no precisa pues se cumplen los criterios de exención de obtención de este. Estos criterios son los siguientes: el estudio va a realizarse utilizando una base de datos existente en la Unidad/Servicio y no contiene datos de carácter personal que permita identificar a los pacientes, el diseño del estudio no implica riesgos para los participantes. Los datos de los participantes serán tratados de conformidad con la legislación vigente sobre protección de datos (Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, y Reglamento UE 2016/679).

¹ Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd edition). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.

² Diehl, J. M. / Kohr, H.U. (1999). *Deskriptive Statistik. («Estadística descriptiva»)* 12ª edición. Klotz Eschborn, p.161.

³El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

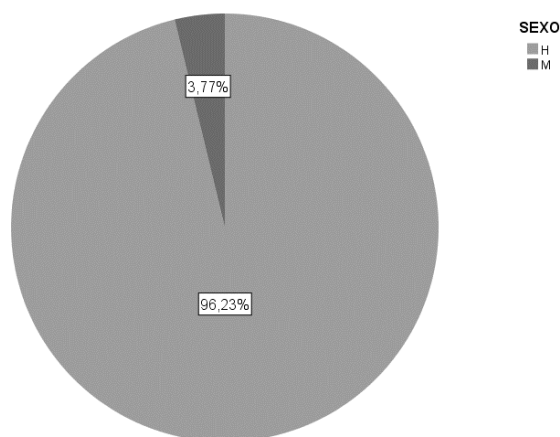
El estudio CEME 22 fue presentado y aprobado por el CEIM del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia previamente al inicio de la recogida de datos.

7. Resultados

7.1. Características demográficas

En este estudio se han incluido 53 pacientes diagnosticados mediante PCR de infección por Monkeypox, en el periodo de junio a noviembre de 2022. Las características demográficas de estos pacientes se incluyen en la Tabla 2. La media de edad de los pacientes fue de 39 años, los pacientes que tenía edades más extremas fueron de 23 años y 60 años. El sexo de los pacientes queda representado en el Gráfico 1, 51 (96%) fueron hombres frente a 2 (4%) que fueron mujeres.

Gráfico 1: Porcentaje de hombres y mujeres confirmados de infección por Monkeypox.

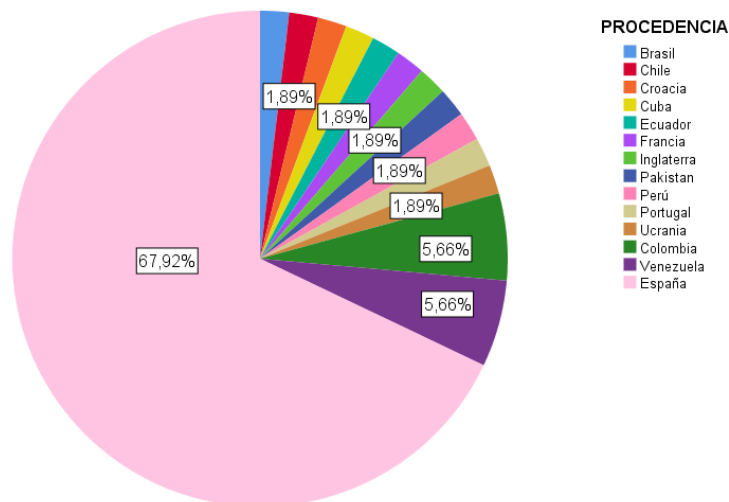


Fuente: elaboración propia.

De todos los individuos incluidos en el estudio, 46 (87%) pacientes se identificaron como Hombres que mantienen Sexo con Hombres (HSH) frente a 7 (13%) que no se identificaron como tal.

La procedencia de los pacientes se expone en el Gráfico 2, 36 (68%) de los pacientes fueron españoles. Un total de 17 (32%) pacientes procedían de países como Colombia, Venezuela, Portugal, Croacia, Ucrania, Inglaterra, Perú, Paris, Cuba, Chile, Pakistán, Brasil y Ecuador.

Gráfico 2: Procedencia de los pacientes confirmados de infección por Monkeypox.



Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con Monkeypox.

Características	Recuento	% de N tablas
Media de edad (rango)	39	(23-60)
Sexo		
Hombre	51	96%
Mujer	2	4%
Hombres que tienen Sexo con Hombres		
Si	46	87%
No	5	9%
No hay datos	2	4%
Procedencia		
España	36	68%
Colombia	3	6%
Venezuela	3	6%
Portugal	1	2%
Croacia	1	2%
Ucrania	1	2%
Inglaterra	1	2%
Perú	1	2%
Paris	1	2%
Cuba	1	2%
Chile	1	2%
Pakistan	1	2%
Brasil	1	2%
Ecuador	1	2%

Fuente: elaboración propia.

7.2. Antecedentes epidemiológicos

Respecto a la inmunización previa frente a la viruela, los datos quedan expuestos en la Tabla 3, de ellos extraemos que 10 (19%) pacientes aseguraron que estaban vacunados frente a la viruela, 41 (77%) pacientes negaron haber sido vacunados anteriormente y 2 (4%) pacientes desconocían su estado inmunológico frente al virus.

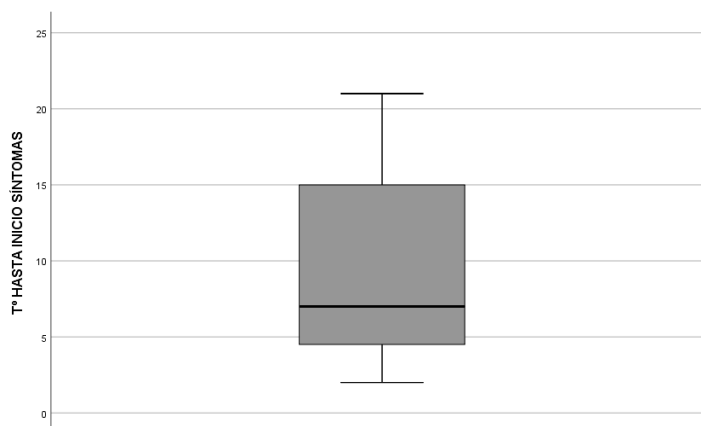
En relación a la variable haber mantenido relaciones sexuales de riesgo con un paciente infectado previamente a la instauración de los síntomas, 46 (87%) habían mantenido al menos una relación sexual de riesgo previa. De 6 (11%) pacientes se desconoce contacto sexual de riesgo. En un paciente la infección no se relacionó con relación sexual de riesgo, sino que se produjo por contacto durante la convivencia con su hijo, el cual fue diagnosticado con anterioridad de infección por Monkeypox.

Del total de los pacientes, 20 (38%) nunca tuvieron una enfermedad de transmisión sexual confirmada, mientras que los 32 (60%) restantes si la tuvieron. La infección de transmisión sexual con mayor prevalencia que habían padecido fue la sífilis. Otras ITS que fueron gonorrea, VHS e infección por HPV, estas se presentaron como infección única entre el 4% y 6%, con mayor frecuencia asociadas, como se muestra en la Tabla 3.

De los casos presentados, 14 (26%) fueron positivos para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 6 (43%) de estos pacientes tenían una carga viral indetectable gracias al tratamiento farmacológico, 7 (50%) presentaron carga viral <50 copias y solo un paciente (7%) presento carga viral >200 copias. Los pacientes libres de VIH fueron 39, de ellos 12 (31%) habían recibido la profilaxis pre-exposición para el VIH.

El tiempo medio transcurrido desde el contacto sexual de riesgo y el inicio de los síntomas fue de 9,46 días, la situación más repetida fue inicio de los síntomas a los 7 días del contacto. El tiempo mínimo transcurrido fue de 2 días y el tiempo máximo 21 días. Queda reflejado el tiempo medio, los valores máximos y mínimos en el Gráfico 3.

Gráfico 3: Tiempo hasta el inicio de los síntomas en los pacientes con infección por Monkeypox.



Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Características epidemiológicas de los pacientes con Monkeypox.

Vacunación viruela	Recuento	% de N tablas
Si	10	19%
No	41	77%
Desconoce	2	4%
Vía de transmisión		
Sexual	46	87%
Conviviente	1	2%
Desconoce	6	11%
Infecciones de transmisión sexual		
Sífilis	13	25%
Gonorrea	3	6%
HPV	2	4%
VHS	2	4%
Sífilis, gonorrea	4	8%
Sífilis, gonorrea, clamidia	3	6%
Sífilis, gonorrea, clamidia, VHS	1	2%
Sífilis, gonorrea, clamidia, VHS, HPV, tricomonas	1	2%
Sífilis, gonorrea, HPV	1	2%
Sífilis, HPV	1	2%
Sífilis, VHB	1	2%
Nunca diagnosticadas	20	38%
No hay datos	1	2%
VIH – no. (%)		
Positivo	14	26%
Negativo	39	74%
Indetectable	6	43%
Carga viral (<50)	7	50%
Carga viral (>200)	1	7%
Profilaxis Pre-exposición prevención VIH		
Sí	12	31%

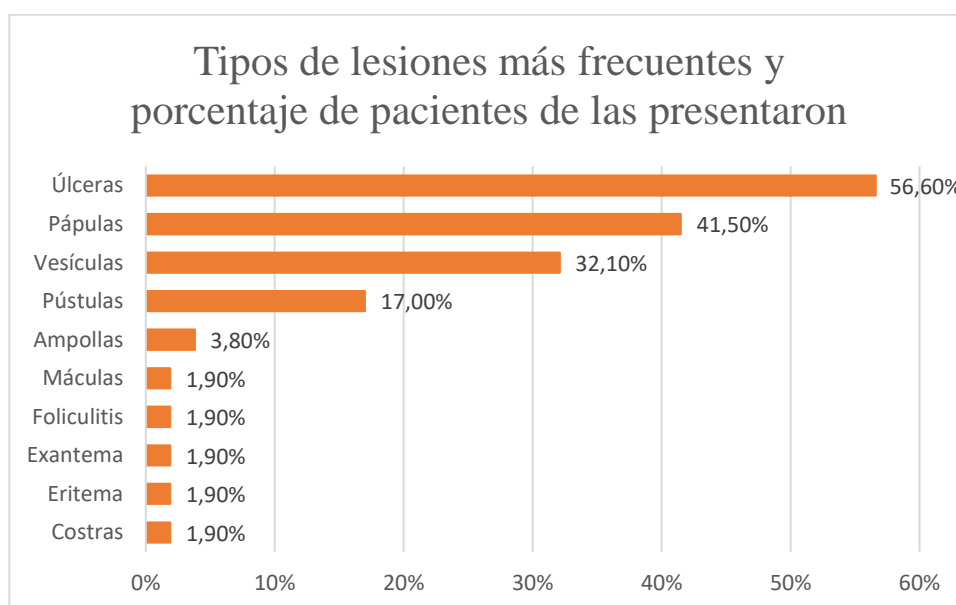
Días transcurridos desde el contacto hasta el inicio de los síntomas	
Media	9,46
Desviación estándar	5,75
Mediana	7
Mínimo	2
Máximo	21

Fuente: elaboración propia.

7.3. Características de las lesiones

En cuanto a la clínica las lesiones que se han observado con mayor frecuencia a la hora de diagnosticar los casos son úlceras, las presentaron 30 (57%) pacientes. En 22 (42%) casos se observaron pápulas, en 17 (32%) fueron vesículas y en 9 (17%) casos fueron pústulas. También se han observado ampollas, foliculitis, exantema, púrpura y costras, representan menos del 5% de incidencia. La diversidad de la presentación clínica se muestra en la Tabla 4, queda esquematizada en el Gráfico 4 y en las Figuras 7 y 8.

Gráfico 4: Exposición de las lesiones más frecuentes producidas por el virus Monkeypox en los casos estudiados.



Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Características de las lesiones de los pacientes con Monkeypox.

Tipo de lesión	Recuento	% de N tablas
Úlcera	30	57%
Pápulas	21	40%
Vesículas	17	32%
Pústulas	9	17%
Ampollas	1	2%
Foliculitis	1	2%
Exantema	1	2%
Púrpura	1	2%
Costras	1	2%
Extensión de las lesiones		
<5	20	38%
5-20	27	51%
>20	2	4%
No hay datos	4	8%
Localización		
Anogenital	40	75%
Pene	23	43%
Pubis	8	15%
Perianal	16	30%
Ano	4	8%
Labios mayores	1	2%
Oral	5	9%
Perioral	6	11%
Cara	7	13%
Cuero cabelludo	1	2%
Cuello	6	11%
Espalda	4	8%
Periumbilical	2	4%
Tronco	11	21%
MMSS	14	26%
Palmas	7	13%
MMII	12	23%
Plantas	4	8%
Secuelas de las lesiones		
Cicatriz	7	50%
Impetiginización	2	14%
Hiperpigmentación	2	14%
Hematomas subungueales	1	7%
Onicodistrofia	1	7%
Parafimosis	1	7%

Fuente: elaboración propia.



Figura 7: Se incluyen fotografías de lesiones pertenecientes a diferentes pacientes ordenadas por las sucesivas etapas evolutivas.

- A) Vesícula blanquecina con base eritematosa, clínicamente difícil de distinguir de una pústula.
- B) Evolución de la lesión con una umbilicación central sutil.
- C) Clásica vesícula blanca nacarada con umbilicación central sobre base eritematosa.
- D) Vesícula con centro necrótico de color marrón-negro.

Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.

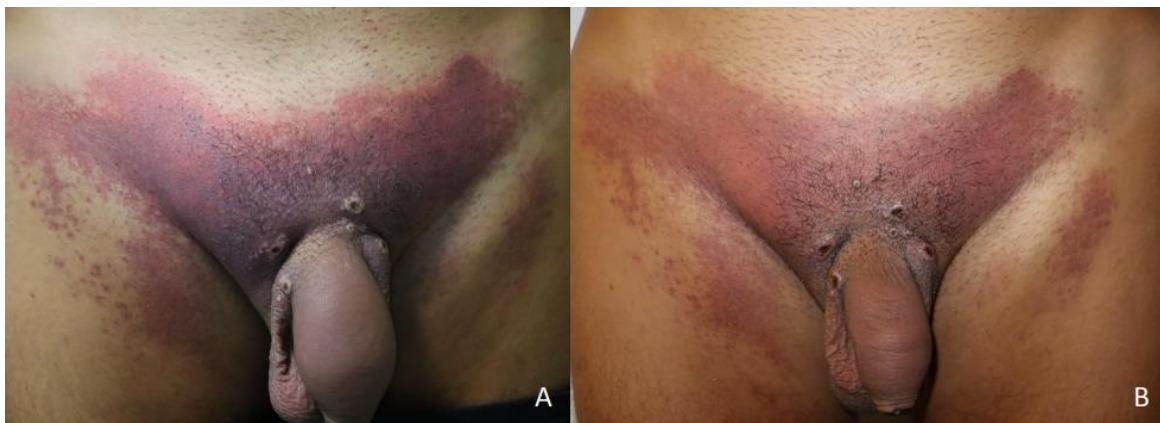


Figura 8: En la imagen de la izquierda se observa edema peneano con púrpura asociada en el pubis y muslos. El paciente desarrolló múltiples lesiones en la base del pene y adenopatías inguinales >2cm. La imagen de la derecha pertenece al mismo paciente tras dos días de tratamiento con corticoides. Fuente: *Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*

La extensión de las lesiones ha sido medida por el número de las mismas que presentó cada paciente, en 27 (51%) casos se presentaron entre 5 y 20 lesiones. Los pacientes que contaron con menos de 5 lesiones fueron 20 (38%) y 2 (4%) pacientes tuvieron más de 20, uno de estos casos fue una presentación generalizada de la infección.

La localización de las lesiones que se presentó con mayor frecuencia fue la genital. 40 (75%) pacientes presentaron lesiones en la región anogenital, 23 (43%) pacientes en el pene, 16 (30%) en la zona perianal y 4 (8%) en el ano. Una paciente de sexo femenino tuvo lesiones aisladas en labios mayores. Hubo 5 (9%) casos de presentación clínica en mucosa oral y 6 (11%) casos de lesiones periorales. La sintomatología se presentó en palmas de las manos en 7 (13%) pacientes y en plantas de los pies en 4 (8%) de los pacientes. En las Figuras 9, 10, 11 y 12 podemos observar la afectación de estas zonas anatómicas.



Figura 9: Úlcera perianal aislada con centro necrótico y eritema perilesional. El paciente presentó inicialmente esta única lesión y posteriormente desarrolló lesiones similares diseminadas por el resto del cuerpo. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*



Figura 10: Úlceras perianales de distribución radial con bordes blanquecinos y base eritematosa. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*



Figura 11: Úlceras múltiples con eritema perilesional que afectan a ambos labios mayores. Se observa una lesión más pequeña en el labio menor izquierdo. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*



Figura 12: Orofaringe edematosa y eritematosa con exudado fibrinoso cubriendo la amígdala derecha. Ligera desviación contralateral de la úvula. Lesiones periorales con la morfología típica de la viruela del mono. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*

7.4. Síntomas generales

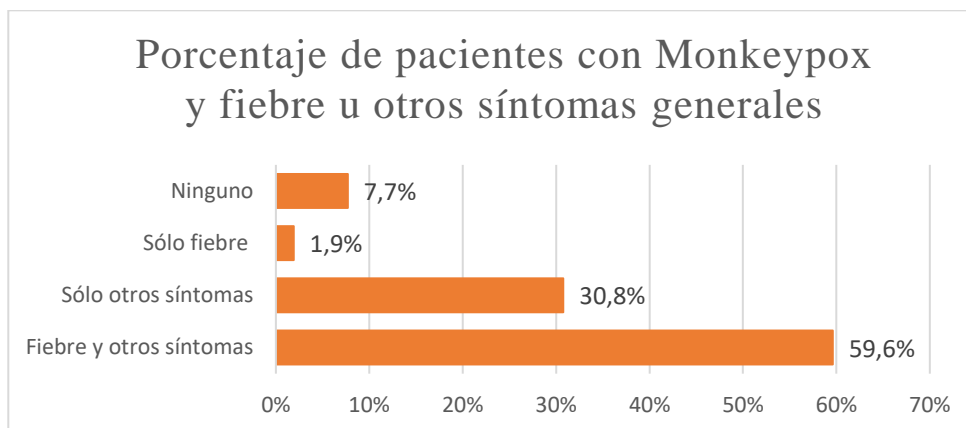
En la Tabla 5 se describen los síntomas generales, definidos como complicaciones del cuadro infeccioso. 48 (92%) pacientes presentaron algún síntoma a parte de la clínica cutánea. Además de la sintomatología cutánea 32 (60%) pacientes tuvieron fiebre como parte de la sintomatología clínica. De los pacientes que tuvieron fiebre 31 (97%) también presentó otros síntomas. 20 pacientes no presentaron fiebre, 16 (80%) sí presentaron otros síntomas. 4 (20%) de los pacientes no presentaron ningún síntoma. Esta información queda reflejada en el Gráfico 5.

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con Monkeypox.

Fiebre	Recuento	% de N tablas
Solo fiebre	1	1,9%
Solo otros síntomas	16	31%
Fiebre y otros síntomas	31	60%
Ningún síntoma	4	7,7%
Otros síntomas		
Cefalea	14	30%
Astenia	10	21%
Distermia	2	4%
Faringitis	3	6%
Amigdalitis	1	2%
Odinofagia	3	6%
Tos	2	4%
Artralgias	10	21%
Mialgias	20	43%
Uretritis	1	2%
Proctalgia	6	11%
Rectorralgia	1	2%
Disuria	4	9%
Hematuria	1	2%
Diarrea	2	4%
Adenopatías	29	62%
Inguinales	25	86%
Axilares	2	7%
Cervicales	9	31%
Dolorosas	20	69%
No dolorosas	9	31%
Edema labial	1	2%
Edema peneano	1	2%
Miopericarditis	1	2%
Linfangitis	1	2%
Panadizo	1	2%
Hiperestesia	1	2%
Dolor de espalda	7	13%
Encefalitis	1	2%

Fuente: elaboración propia.

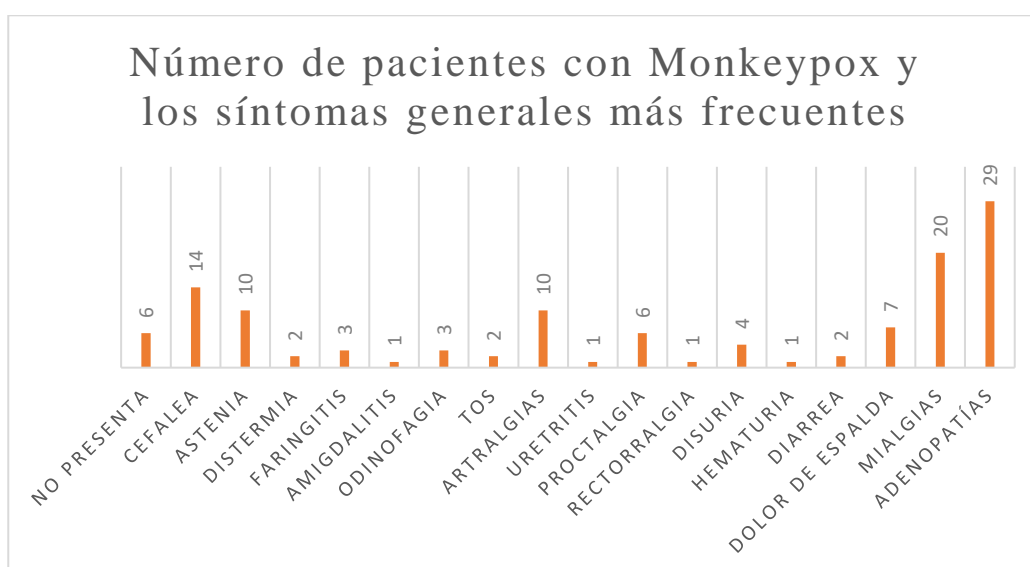
Gráfico 5: Presencia de fiebre y otros síntomas en los casos confirmados por infección de Monkeypox.



Fuente: elaboración propia.

Otros síntomas asociados fueron mialgias, cefalea, astenia y artralgias, presentados en 20 (43%), 14 (30%), 10 (21%) y 10 (21%) casos, respectivamente. El dolor de espalda también fue un síntoma experimentado por 7 pacientes (13%) y la proctalgia por 6 de ellos (13%). Se notificaron síntomas de distermia, faringitis, amigdalitis, odinofagia, tos, uretritis, rectorralgia, disuria, hematuria y diarrea. Los síntomas generales más frecuentes podemos analizarlos visualmente en el Gráfico 6.

Gráfico 6: Ilustración de los síntomas generales que padecieron de forma más frecuente los pacientes incluidos en el estudio a causa de la infección por Monkeypox.



Fuente: elaboración propia.

De manera aislada los pacientes presentaron edema peneano, edema labial, linfangitis, panadizo e hiperestesia. Las Figuras 13 y 14 muestran la presencia de edema facial y peneano. Como síntomas que agravan la situación vital del paciente hubo un caso de miopericarditis y un caso de encefalitis, derivadas del cuadro infeccioso causado por el virus Monkeypox. Ambos pacientes fueron VIH negativos y se identificaron como HSH. No se han notificado fallecimientos a causa de la infección en este estudio.

En 29 (62%) pacientes se identificaron adenopatías, en 25 (86%) casos fueron inguinales, en 9 cervicales (31%) y el 2 axilares (7%). De los pacientes que tuvieron adenopatías, 20 (69%) las definían como dolorosas y 9 (31%) como no dolorosas.



Figura 13: Múltiples lesiones ulceradas coalescentes predominantemente en el lado ventral del pene. Edema asociado en la parte distal del pene. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*



Figura 14: Paciente con múltiples úlceras en la nariz, labios y zona perioral. Asocia edema facial intenso en la nariz y el labio superior, donde hay mayor número de lesiones agrupadas. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*

Únicamente se presentaron secuelas en 14 (26%) pacientes, la más común una vez resuelta la infección fue la presencia de cicatrices en la mitad de los pacientes. También se han visto zonas hiperpigmentadas en dos (14%) pacientes. Otras secuelas recogidas en el estudio son onicodistrofia, hematomas subungueales y parafimosis. El curso benigno de la infección conlleva una resolución total de las lesiones, la Figura 15 es un ejemplo de la resolución habitual de las mismas.



Figura 15: Se observa en la imagen de la izquierda una úlcera en el surco del glande del pene localizada en cara ventral, bordes blanquecinos. La imagen de la derecha es el mismo paciente 30 días después con resolución completa de la lesión y sin alteración morfológica residual. *Fuente: Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. Sex Transm Dis. 2023 Feb; 50(2): 6-73. Imágenes cedidas por Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al.*

7.5. Influencia de la vacunación

No existen diferencias significativas en la incidencia de fiebre u otros síntomas según si está vacunado o no ($p\ 0.382 > 0.05$). La incidencia de fiebre es del 50% entre los vacunados y del 65% entre los no vacunados, cifras estadísticamente iguales. La incidencia de otros síntomas es del 100% entre los vacunados y del 90% entre los no vacunados, cifras estadísticamente iguales. Estos datos se sintetizan en la Tabla 6 y se muestran también en el Gráfico 7.

Tabla 6: Relación entre la vacunación contra la viruela y la presencia de fiebre u otros síntomas.

		VACUNACIÓN VIRUELA						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
FIEBRE	Total	50	100,0%	40	100,0%	10	100,0%	0.382
	No	19	38,0%	14	35,0%	5	50,0%	
	Sí	31	62,0%	26	65,0%	5	50,0%	
otros SINTOMAS	Total	51	100,0%	41	100,0%	10	100,0%	0.304
	No presenta	4	7,8%	4	9,8%	0	0,0%	
	Presenta	47	92,2%	37	90,2%	10	100,0%	

Fuente: elaboración propia.

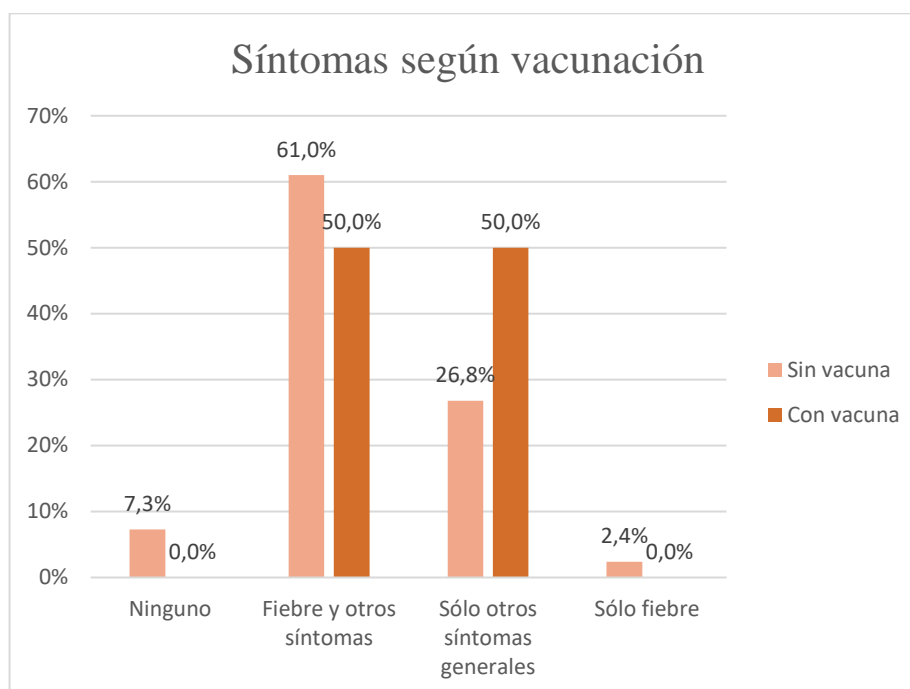
Si juntamos todos los síntomas, tampoco existen diferencias significativas en la incidencia de síntomas según si está vacunado o no ($p\ 0.599 > 0.05$), tal y como podemos observar en la Tabla 7. Si eliminamos el NC, el p-valor es 0.480.

Tabla 7: Relación entre la vacunación contra la viruela y la presencia de fiebre u otros síntomas de forma conjunta.

		VACUNACIÓN VIRUELA						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		N	%	N	%	N	%	
Fiebre - Otros síntomas	Total	51	100,0%	41	100,0%	10	100,0%	0.599
	Ninguno	3	5,9%	3	7,3%	0	0,0%	
	Fiebre y otros síntomas	30	58,8%	25	61,0%	5	50,0%	
	Sólo otros síntomas generales	16	31,4%	11	26,8%	5	50,0%	
	Sólo fiebre	1	2,0%	1	2,4%	0	0,0%	
	NC	1	2,0%	1	2,4%	0	0,0%	

Fuente: elaboración propia.

Gráfico 7: Frecuencia de presentación de fiebre u otros síntomas según la vacunación de los individuos infectados por Monkeypox.



Fuente: elaboración propia.

En la Tabla 8 se observa que si eliminamos el caso NC y enfrentamos algún síntoma (fiebre, otros o ambos) vs. ninguno, tampoco hay diferencias (p 0.372).

Tabla 8: Relación entre la vacunación contra la viruela y la presencia de fiebre u otros síntomas sin el caso NC.

	VACUNACIÓN VIRUELA						p-valor Chi2
	Total		No		Sí		
	Recuento	% de N	Recuento	% de N	Recuento	% de N	
Fiebre – Otros síntomas	50	100,0%	40	100,0%	10	100,0%	0.372
Ninguno	3	6,0%	3	7,5%	0	0,0%	
Alguno	47	94,0%	37	92,5%	10	100,0%	

Fuente: elaboración propia.

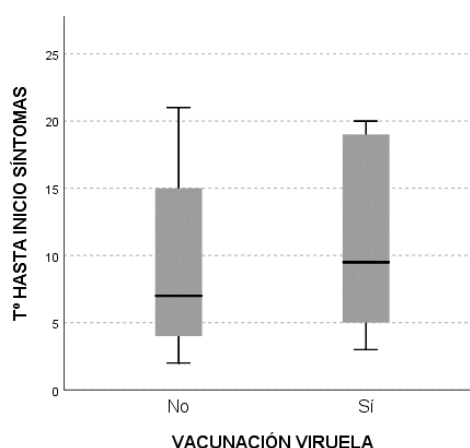
Como se muestra en la Tabla 9 y en el Gráfico 8, tampoco el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas varía según vacunación (p 0.708), siendo de 7 días la mediana para los no vacunados y de 9.5 días para los vacunados.

Tabla 9: Relación entre la vacunación contra la viruela y el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas.

		VACUNACIÓN VIRUELA			p-valor M-W
		Total	No	Sí	
T° HASTA INICIO SÍNTOMAS	N válidos	35	29	6	0.708
	Media	9,46	9,14	11,00	
	Desviación estándar	5,75	5,40	7,62	
	Mediana	7,00	7,00	9,50	
	Percentil 25	4,00	4,00	5,00	
	Percentil 75	15,00	15,00	19,00	

Fuente: elaboración propia.

Gráfico 8: Gráfico de cajas que muestra las distribuciones de los días hasta el inicio de los síntomas: la línea negra es la mediana, los límites de las cajas son el percentil 25 y 75 y los bigotes señalan el límite a partir del cual un caso se consideraría atípico u extremo.



Fuente: elaboración propia.

Tampoco la aparición de secuelas varía según vacunación (p 0.321), tal y como se objetiva en el Tabla 10.

Tabla 10: Relación entre la vacunación contra la viruela y la aparición de secuelas.

		VACUNACIÓN VIRUELA						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N	Recuento	% de N	Recuento	% de N	
Secuelas	Total	51	100,0%	41	100,0%	10	100,0%	0.321
	No	40	78,4%	31	75,6%	9	90,0%	
	Sí	11	21,6%	10	24,4%	1	10,0%	

Fuente: elaboración propia.

7.6. Relación entre la aparición de complicaciones y el VIH.

En la Tabla 11 se expone que no hay relación entre la aparición de síntomas y el VIH, ni para la fiebre (p 0.188), ni para otros síntomas (p 0.159) ni en global (p 0.229). Los p-valores no muy altos (p<0.2) para fiebre y otros síntomas indican cierta tendencia a mayor incidencia de ellos si hay VIH (fiebre: 76.9% vs. 56.4%; otros síntomas: 100% vs. 87.2%); un aumento de la muestra quizás confirmaría dichas tendencias.

Tabla 11: Relación entre la infección por VIH y la aparición de fiebre u otros síntomas.

		VIH						p-valor Chi2
		Total		Negativo		Positivo		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
FIEBRE	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%	0.188
	No	20	38,5%	17	43,6%	3	23,1%	
otros SINTOMAS	Sí	32	61,5%	22	56,4%	10	76,9%	0.159
	Total	53	100,0%	39	100,0%	14	100,0%	
presenta fiebre+sintomas	No	5	9,4%	5	12,8%	0	0,0%	0.229
	Presenta	48	90,6%	34	87,2%	14	100,0%	
	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%	
	No	4	7,7%	4	10,3%	0	0,0%	
	Sí	48	92,3%	35	89,7%	13	100,0%	

Fuente: elaboración propia.

7.7. Influencia de la Profilaxis Preexposición para el VIH (PrEP) con la aparición de otras ITS y complicaciones.

En la Tabla 12 se observa que no existe relación entre la PrEP y la presencia de otras ITS ni entre la PrEP y la presencia de los síntomas ($p > 0.05$). Pero por la proximidad al umbral de aceptación del p $0.092 < 0.1$, se observa cierta tendencia a que la presencia de otras ITS sea mayor si hay PrEP (56.4% vs. 83.3%).

Tabla 12: Relación entre el uso de PrEP y la presencia de otras ITS y complicaciones.

		PREP						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
otras ITS	Total	51	100,0%	40	100,0%	12	100,0%	0.092
	No	19	37,3%	17	43,6%	2	16,7%	
	Sí	32	62,7%	22	56,4%	10	83,3%	
FIEBRE	Total	51	100,0%	39	100,0%	12	100,0%	0.842
	No	20	39,2%	15	38,5%	5	41,7%	
	Sí	31	60,8%	24	61,5%	7	58,3%	
otros SINTOMAS	Total	52	100,0%	40	100,0%	12	100,0%	0.864
	No	5	9,6%	4	10,0%	1	8,3%	
	presenta							
fiebre+sintomas	Presenta	47	90,4%	36	90,0%	11	91,7%	0.942
	Total	51	100,0%	39	100,0%	12	100,0%	
	No	4	7,8%	3	7,7%	1	8,3%	
	Sí	47	92,2%	36	92,3%	11	91,7%	

Fuente: elaboración propia.

7.8. Relación entre el área genital como localización de la lesión y la aparición de síntomas generales y fiebre.

La presencia de lesiones en la zona genital (anal, genital, labios mayores, pene, perianal, pubis), como vemos en la Tabla 13 y en el Gráfico 9, se presentó en 40 pacientes. Al agrupar la localización de las lesiones en zona genital, se encontró que la presencia de lesiones genitales se asociaba de forma significativa con la presencia de otros síntomas. Sólo existe relación con la zona genital para otros síntomas ($p\ 0.036 < 0.05$, V de Cramer=0.288) de manera que su presencia es 20 puntos porcentuales superior si la lesión está en la zona genital (75% vs. 95%).

En los pacientes de nuestro estudio la presencia de fiebre se presentó tanto en pacientes con lesiones localizadas a nivel genital como en otras localizaciones. Así mismo, nuestros datos muestran que los pacientes que presentan lesiones genitales la presencia de otros síntomas (como mialgias, artralgias, cefalea, adenopatías y astenia) es más probable.

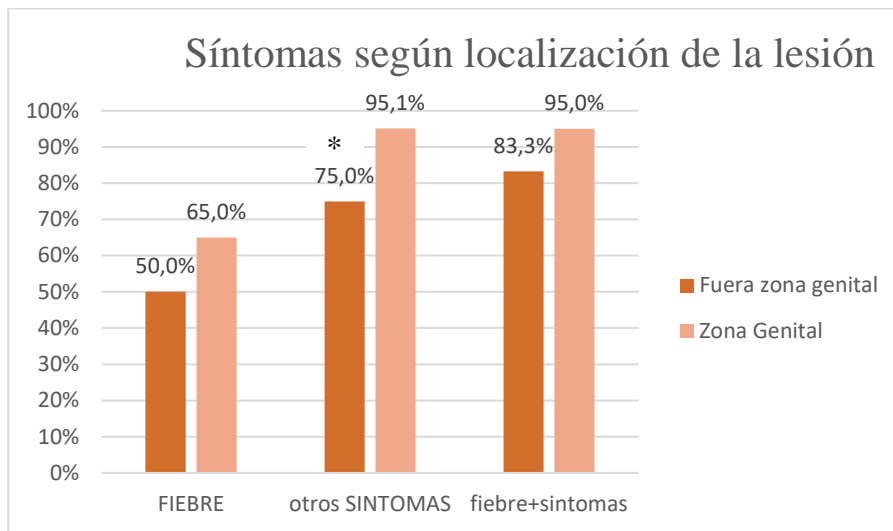
Tabla 13: Relación entre el área genital como localización de la lesión y la aparición de síntomas generales y fiebre.

		ZONA GENITAL						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
FIEBRE	Total	52	100,0%	12	100,0%	40	100,0%	0.349
	No	20	38,5%	6	50,0%	14	35,0%	
	Sí	32	61,5%	6	50,0%	26	65,0%	
otros SINTOMAS	Total	53	100,0%	12	100,0%	41	100,0%	0.036*
	No	5	9,4%	3	25,0%	2	4,9%	
	presenta							
fiebre+síntomas	Presenta	48	90,6%	9	75,0%	39	95,1%	0.183
	Total	52	100,0%	12	100,0%	40	100,0%	
	No	4	7,7%	2	16,7%	2	5,0%	
	Sí	48	92,3%	10	83,3%	38	95,0%	

* $p < 0.05$

Fuente: elaboración propia.

Gráfico 9: Asociación entre la localización de la lesión en área genital y la presencia de fiebre u otros síntomas.



Fuente: elaboración propia.

8. Discusión

En el estudio realizado destacamos que, salvo dos casos, todos los pacientes fueron hombres. Los individuos más afectados fueron adultos jóvenes, aunque se presentaron casos de edades variables. La gran mayoría de los pacientes se identificaron como hombres que mantienen sexo con hombres, solo 7 pacientes no lo hicieron. Este último grupo de pacientes es el mismo que no señaló haber mantenido relaciones sexuales de riesgo, aunque hay una paciente que si tuvo contacto estrecho con un conviviente infectado por Monkeypox. El mecanismo de transmisión principal en el brote actual de Monkeypox se sospecha que es sexual, aunque tal y como hemos observado también es posible la transmisión por contacto directo con lesiones cutáneas o fómites. La posibilidad de transmisión por contacto directo ha sido descrita en publicaciones previas. Los autores Meo, S.A. et al. señalan la posibilidad de contagio por contacto con animales infectados o materiales contaminados (propios de otros brotes anteriores de Mpox), además de las secreciones o el contacto piel con piel mantenido durante relaciones sexuales como vía de transmisión. Noe, S. et al. y Peiró-Mestres, A. et al. recopilan en sus trabajos las vías de transmisión más frecuentes en este brote de Mpox, coincidiendo con nuestros resultados. (10,20,21)

Prácticamente un tercio de los pacientes proceden de países diferentes a España, esto se puede asociar al turismo sexual que nuestro país recibe de forma masiva a lo largo de los meses de verano en las zonas de costa. Los casos recogidos en este estudio datan de junio a noviembre, con máxima presencia de casos en los meses de verano. No se asocia historia de viajes a zonas endémicas en nuestro estudio, aunque dada la universalidad del brote no se descarta el contagio de los pacientes durante trayectos a otros países. Huang, Y. et al. establecen en su trabajo un esquema temporal a nivel mundial de este brote de Mpox y los primeros casos en cada país, concluyen (de igual modo que en nuestro trabajo) que la mayoría de tenían como antecedente haber viajado, aunque no a zonas típicamente endémicas de esta infección. (17)

De los pacientes que afirmaron estar vacunados contra la viruela la mayoría eran extranjeros o tenían más de 40 años. La información recogida respecto al estado de vacunación fue obtenida por declaración directa de los pacientes y no mediante cuantificación de anticuerpos registrados por parte del laboratorio. Este hecho es importante por la limitación

que supone la falta de memoria de los pacientes respecto a su estado inmunológico. La vacuna de la viruela produce una cicatriz atrófica en el sitio de inoculación, suele ser en el brazo, la vacuna de Bacilo Calmette-Guérin contra la tuberculosis también produce esta lesión. La vacuna no está asociada a una menor presencia de síntomas, ni ha retrasado la aparición de síntomas ni ha impedido secuelas posteriores. García-Piqueras, P. et al. señalan que la vacuna podría tener papel protector en aquellos pacientes mayores de 40 años, explicando así que la media de edad sea de 39 años. (22)

Una cuarta parte de los pacientes tuvo historia de infección por VIH, todos ellos recibieron terapia antirretroviral y tenían carga viral indetectable o baja. Este correcto control virológico podría explicar por qué no se encuentran diferencias entre la severidad, la clínica o el curso de la enfermedad entre pacientes con y sin VIH. De cualquier modo, son necesarios estudios con un número más extendido de pacientes con VIH, incluyendo aquellos con cargas virales altas para evaluar si estos pacientes desarrollan formas más severas de la infección.

A pesar de ser una serie corta, el análisis de los datos de la infección por Monkeypox en los pacientes VIH ha mostrado que existe una relación, aunque sin alcanzar la significación entre la presencia de síntomas sistémicos y evolución más grave de la infección por Monkeypox en pacientes VIH. Esto está en parte relacionado con el estudio de Mitjà, O. et al. en el que se concluye que una forma necrotizante grave de Mpox en el contexto de una inmunosupresión avanzada parece comportarse como una afección definitiva de SIDA. (34)

De los pacientes sin historia de infección por VIH, 12 tomaban profilaxis pre-exposición (PrEP) para este mismo virus. El uso de PrEP no está relacionado ni con mayor número de infecciones de transmisión sexual ni con mayor número de complicaciones. Aunque se observa cierta tendencia a que la presencia de otras ITS sea mayor si hay PrEP.

Más de la mitad de los casos estudiados han sido diagnosticados de alguna infección de transmisión sexual en algún momento de sus vidas, esto nos indica que la gran mayoría mantiene relaciones sexuales de riesgo y conlleva vulnerabilidad frente a la transmisión de dichas infecciones. Las prácticas sexuales con múltiples parejas o el consumo de drogas durante las mismas son actos que reflejan el riesgo al que se exponen ciertos individuos de

forma continua. Patalon, T. et al. señalan en su estudio la importancia del desarrollo de investigaciones epidemiológicas para poder informar y proteger a las poblaciones más vulnerables, especialmente a la comunidad GBHSH en este brote de Mpox. (23)

Como señalan Liu, Q. et al. la presentación clínica de los casos en zonas endémicas durante los brotes previos por infección de Monkeypox se daba tras un periodo de incubación de 5-21 días. La primera fase incluía pródromos de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, linfadenopatías y astenia. Las lesiones cutáneas aparecían de 1 a 5 días después de la instauración de la fiebre, evolucionaban de forma sinérgica por fases: pápulas, vesículas, pústulas umbilicadas que ocasionalmente se ulceraban y costras. Las localizaciones más frecuentes eran el área facial, palmoplantar, oral, genital o conjuntival, respetando la presentación centrífuga característica. El cuadro era autolimitado con una resolución completa a las 2-4 semanas, casos severos se produjeron en niños no vacunados y en personas inmunocomprometidas.(24)

Los pacientes con Monkeypox que han sido estudiados presentaron la clínica tras un tiempo promedio de 9 días desde el contacto sexual de riesgo. La forma cutánea más frecuente de expresión de infección fue úlceras, pápulas y vesículas. La extensión de las lesiones en la mitad de los pacientes fue de 5 a 20 lesiones, otra gran parte de los casos presentó menos de 5 lesiones. La expresión generalizada de las lesiones se observó únicamente en un paciente. La localización de las lesiones en la mayoría de los pacientes se produjo en región perianal-genital y en tronco y extremidades, en un tercio de los pacientes en región facial y en una sexta parte en palmas y plantas de los pies. El cambio de zonas afectadas por las lesiones cutáneas apunta a una nueva vía de transmisión del virus entre humanos.

La fiebre se valora como complicación de la infección más allá de los síntomas cutáneos y estuvo presente en más de la mitad de los pacientes. Algo menos de la mitad de los pacientes no han presentado fiebre, pero la gran mayoría han asociado algún síntoma junto a las lesiones cutáneas. Otros pródromos fueron mialgias, cefalea y adenopatías inguinales dolorosas, aunque estas también han podido aparecer en región cervical y axilar.

Tanto Thornhill, J. P. et al. como el informe publicado por la OMS junto a la ECDC en abril de 2023 señalan que el 95% de los pacientes presentan síntomas cutáneos, un porcentaje de pacientes algo inferior al de nuestro estudio. Resultados similares a los recopilados en nuestro estudio son los de Thornhill, J. P. et al. en su estudio realizado en 16 países señalan que el 60% de los pacientes presentan fiebre, y los síntomas a de más asociados son (por orden de incidencia) adenopatías, letargia, mialgia y dolor de cabeza. (25,26)

Entre otros síntomas destacamos la proctalgia, rectorralgia, disuria, hematuria, uretritis y diarrea asociada a las lesiones genitales. Si bien en otros estudios realizados la asociación de proctitis y lesiones perianales es mucho más fuerte que la presentada en nuestros pacientes. Síntomas como faringitis, amigdalitis, odinofagia, tos o edema labial, se asocian a lesiones en mucosa oral o periorales. Estos síntomas menos frecuentes también los recogen Tarín-Vicente, E.J. et al. y Girometti, N. et al en sus estudios. (14,27)

La mayoría de los casos se trataron con fármacos analgésicos en domicilio. Se notificó un caso de miopericarditis aguda no complicada y otro de encefalitis que tuvieron que ser ingresados en el hospital para asegurar una correcta evolución. Ambos respondieron al tratamiento intensivo y tuvieron una evolución favorable. No se encuentran datos que apunten a un agravamiento del cuadro infeccioso por predisposición individual. En la publicación de Tan, DHS, et al. presentan el caso de un varón de 40 años que desarrolla miopericarditis en el contexto de la infección por Mpox, este paciente es VIH positivo con CV indetectable. Al igual que nuestro paciente, el caso se resolvió de forma favorable y habiendo descartado otras causa cardiogénicas o infecciosas, se valora la respuesta inmune contra el virus mediada por citocinas Th1 como factor de inflamación cardiaca. (31)

Las secuelas de las lesiones cutáneas que se han observado en un tercio de los pacientes han sido cicatrices tras la infección, lesiones hiperpigmentadas, hematomas subungueales, onicodistrofia y parafimosis. La sobreinfección bacteriana de las lesiones se ha observado en dos pacientes únicamente, quizás por el uso profiláctico de antibióticos tópicos ante la presentación de úlceras.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el bajo tamaño muestral, en especial el de algunos grupos de comparación, lo que ha restado potencia estadística a los test, de manera que algunos resultados que descriptivamente parecen relevantes después no son ratificados por el test ($p > 0,05$). Un aumento del tamaño muestral, o como en nuestro caso, compartir nuestros datos en un estudio multicéntrico realizado a nivel nacional, permitiría confirmar algunas de las tendencias detectadas y definir las características diferenciales entre el brote actual de infección por el virus Monkeypox y los casos descritos previamente.

9. Conclusiones

1. El brote del virus Mpox del año 2022 se ha desarrollado en pacientes adultos con una media de 39 años, en su mayoría HSH y a nivel internacional, siendo las relaciones sexuales la principal vía de transmisión. No se descartan otras vías como contacto directo de las lesiones o fómites.

2. Las características clínicas de los pacientes fueron: un promedio de 9 días hasta el inicio de los síntomas tras el contacto de riesgo. Todos los pacientes presentaron lesiones cutáneas siendo la mayoría en forma de úlcera, pápula o vesícula. La zona más afectada es la perianal-genital. Un tercio de los pacientes presentan lesiones en región oral o perioral. La gran mayoría de los pacientes presenta síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, cefalea y adenopatías inguinales dolorosas.

3. Los pacientes vacunados contra la viruela no han estado exentos de padecer la infección. No ha supuesto variabilidad en la clínica presentada, ni ha retrasado su aparición, ni ha impedido secuelas posteriores.

4. La cuarta parte de los pacientes presentan VIH con buen control virológico, no han presentado formas clínicas más graves ni complicaciones ligadas a esta infección.

5. En el grupo de pacientes en PrEP se ha observado cierta tendencia a la presencia de otras ITS respecto al grupo que no están en PrEP. La mayoría de los pacientes presenta antecedentes de otras ITS, siendo la sífilis la más frecuente.

6. Los dos casos más complejos fueron dos varones de 41 y 43 años que padecieron una miopericarditis aguda no complicada y una encefalitis. Tras la hospitalización respondieron favorablemente al tratamiento y tuvieron una evolución positiva.

10. Bibliografía

1. Wenham C, Eccleston-Turner M. Monkeypox as a PHEIC: implications for global health governance. Vol. 400, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2022. p. 2169–71.
2. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, et al. Monkeypox virus in nigeria: Infection biology, epidemiology, and evolution. Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020.
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practise of infectious diseases. 8th edition. Philadelphia: ELSEVIER Á. Vol. 1. 2015.
4. Balows A. Manual of clinical microbiology. 8th edition: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, eds., ASM Press, 2003, 2113 pages, 2 vol.
5. Shchelkunova GA, Shchelkunov SN. Smallpox, Monkeypox and Other Human Orthopoxvirus Infections. Vol. 15, *Viruses*. NLM (Medline); 2022.
6. Foege WH, Millar JD, Henderson DA. Smallpox eradication in West and Central Africa. *Bull World Health Organ*. 1998;76(3):219-232.
7. WHO. The Global Eradication of Smallpox. Final Report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1980; Volume 4.
8. Fenner F, Wittek Riccardo, Dumbell KR. The orthopoxviruses. Academic Press; 1989.
9. Reed KD, Melski JW, Beth Graham M, et al. The Detection of Monkeypox in Humans in the Western Hemisphere From the Departments of Pathology. Vol. 350, *N Engl J Med*. 2004. Available from: www.nejm.org
10. Meo SA, Klonoff DC. Human monkeypox outbreak: global prevalence and biological, epidemiological and clinical characteristics - observational analysis between 1970-2022. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Aug;26(15):5624-5632.
11. Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022 Aug 1;22(8):1153–62.
12. Patalon T, Perez G, Melamed G, et al. Mpx Infection in a Developed Country: A Case Report. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Jan 1;8(1).
13. WHO. *Bulletin of the World Health Organization*. 58 (2): 165-182.
14. 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. *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):661–9.
15. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals With Activity Against Mpox: A Clinically Oriented Review. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):155-164.
 16. WHO. Weekly epidemiological record. No 11, 2018, 93, 117-132.
 17. Huang Y, Mu L, Wang W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Sig Transduct Target Ther*. 2022; 7(1), 373.
 18. Monkeypox multi-country outbreak (ECDC Web site). Available at: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/world-map.html> Accessed February 12, 2023.
 19. Informe de situación de Monkeypox en España y en otros países no endémicos 27.12.2022 (Web del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España). Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/docs/Informe_de_situacion_MPX_20221227.pdf Accessed January 26, 2022.
 20. Noe S, Zange S, Seilmaier M, et al. Clinical and virological features of first human monkeypox cases in Germany. *Infection*. 2023 Feb 1;51(1):265–70.
 21. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, et al. Rapid communication Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients. *Euro Surveill*. 2022;27(28): 1-5.
 22. García-Piqueras P, Bergón-Sendín M, Córdoba-García-Rayó M, et al. Human monkeypox virus in a tertiary hospital in Madrid, Spain: An observational study of the clinical and epidemiological characteristics of 53 cases. *Exp Dermatol*. 2023 Feb 1;32(2):198–202.
 23. Patalon T, Perez G, Melamed G, et al. Mpox Infection in a Developed Country: A Case Report. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Jan 1;8(1):1-7.
 24. Liu Q, Fu L, Wang B, et al. Clinical Characteristics of Human Mpox (Monkeypox) in 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 12, *Pathogens*. MDPI; 2023.
 25. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Aug 25;387(8):679–91.
 26. WHO. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Mpox Surveillance Bulletin. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/355798>. Accessed April 7, 2023

27. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, 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.* 2022 Sep 1;22(9):1321–8.
28. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas de la viruela del mono (We de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas) Available at: <https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2022/06/01.06.2022-DIAGN%C3%93STICO-DIFERENCIAL-LESIONES-CUT%C3%81NEAS-.pdf>. Accessed January 26, 2022.
29. Documento de consenso sobre manejo de la viruela del mono en pacientes ambulatorios. 05.09.2022 (Web del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España). Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/docs/Manejo_ambulatorio.pdf Accessed January 26, 2022.
30. Vacunación frente a la viruela del mono 22.03.2023 (Web del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España). Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Preguntas_y_RespuestasMonkeypox.pdf Accessed April 7, 2023.
31. Tan DHS, Jaeranny S, Li M, et al. Atypical Clinical Presentation of Monkeypox Complicated by Myopericarditis. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Aug 2;9(8): ofac394.
32. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, et al. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs.* 2022 Jun 1;82(9): 957–63.
33. Grau A, Peñuelas R, Martínez A, et al. Clinical and demographic features of 49 patients with 2 human monkeypox virus confirmed infection in a tertiary care centre in Valencia, Spain: a descriptive study. *Sex Transm Dis.* 2023 Feb; 50(2): 6-73.
34. Mitjà O, Alemany A, Marks M, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet.* 2023 Mar 18;401(10380):939-949.

Características clínicas de la **infección por Monkeypox** durante el primer brote epidémico en un hospital terciario



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir



CONSORCIO
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

Bibliografía



Marina López Guzmán, María Dolores Ocete Mochón.

Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia

Introducción

El 23 de julio de 2022 la OMS declaró el brote actual por Monkeypox como una emergencia de salud pública de importancia internacional, con un total de 86 956 casos en 110 países.

Esta infección zoonótica, era endémica en África occidental y central, pero se han multiplicado los casos a nivel mundial, con nuevas características epidemiológicas y clínicas.

Objetivos

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por Monkeypox virus en nuestra área y poner en evidencia las diferencias del actual brote de infección de viruela del mono con respecto a los otros brotes.

Metodología

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los casos diagnosticados de infección por Monkeypox en el Servicio de Microbiología del Consorcio Hospital General de Valencia, desde el 6 de junio hasta el 11 de noviembre del 2022. El diagnóstico se confirmó por test PCR con muestra cutánea, orofaríngea, uretral o anal.



Lesiones pertenecientes a diferentes pacientes ordenadas por las sucesivas etapas evolutivas. Imágenes cedidas por Grau, A, et al.

1. Vesícula blanquecina con base eritematosa
2. Evolución de la lesión con una umbilicación central sutil.
3. Clásica vesícula blanca nacarada con umbilicación central sobre base eritematosa.
4. Vesícula con centro necrótico de color marrón-negro.

Conclusiones

El brote del virus Mpox del año 2022 se ha desarrollado en pacientes adultos con una media de 39 años, en su mayoría HSH y a nivel internacional, siendo las relaciones sexuales la principal vía de transmisión. No se descartan otras vías como contacto directo de las lesiones o fómites.

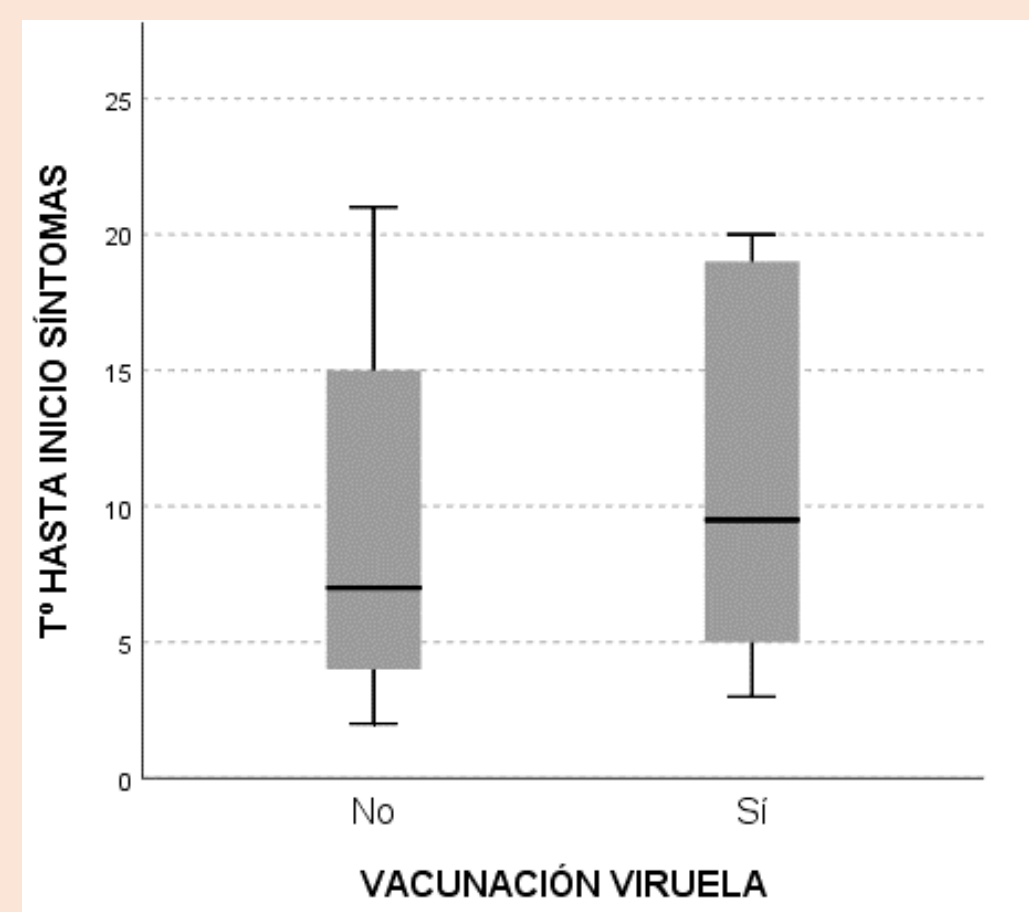
Las lesiones cutáneas se observan en todos los pacientes, la mayoría en forma de úlcera, pápula o vesícula. La zona más afectada es la perianal-genital. Un tercio de los pacientes presentan lesiones en región oral o perioral. La gran mayoría de los pacientes presenta síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, cefalea y adenopatías inguinales dolorosas.

Los pacientes vacunados contra la viruela y aquellos VIH positivos no han presentado variabilidad en la clínica ni en el tiempo de aparición de los síntomas. Se observa cierta tendencia a que la presencia de otras ITS sea mayor si hay uso de PrEP.

Resultados

El 96% de los pacientes son hombres jóvenes. El 87% son HSH, y todos tuvieron relaciones sexuales de riesgo 9 días antes del inicio de los síntomas.

10 (19%) pacientes fueron vacunados frente a la viruela y no han estado exentos de padecer la infección. No ha supuesto variabilidad en la clínica, ni ha retrasado su aparición, ni ha impedido secuelas posteriores.



14 (26%) fueron positivos para VIH, con buen control de la carga viral. No han presentado formas clínicas más graves ni complicaciones ligadas a esta infección. En aquellos que usan la PrEP se ha observado cierta tendencia a que la presencia de otras ITS sea mayor.

Los síntomas cutáneos han aparecido en todos los pacientes. La zona más afectada es la perianal-genital. Las lesiones cutáneas se observan en todos los pacientes, la mayoría en forma de úlcera, pápula o vesícula. La zona más afectada es la perianal-genital. Un tercio de los pacientes presentan lesiones en región oral o perioral. Clínica autolimitada con buena resolución y sin muertes asociadas al cuadro infeccioso.

