

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE VIRUELA DEL MONO (Mpox).

AUTOR: ORTIZ CAMPOY, JOSE FRANCISCO

TUTOR: JOVER DIAZ, FRANCISCO MARIANO

Departamento y área: Medicina Clínica – Patología de las Enfermedades Infecciosas

Curso académico: 2022 – 2023

Convocatoria de: mayo de 2023

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS (Orden alfabético)	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	19
LIMITACIONES	22
CONCLUSIONES	22
ANEXOS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25



GLOSARIO DE ABREVIATURAS (Orden alfabético)

HUSJA: Hospital Universitario de San Juan de Alicante

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

ITS: Infección de Transmisión Sexual

Mpox: Monkeypox (viruela del mono)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

SNC: Sistema Nervioso Central

VHS: Virus Herpes Simple

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VPH: Virus del Papiloma Humano



AGRADECIMIENTOS

- Agradecer a mis padres, hermana y novia por aguantarme durante este largo, duro y a la vez bonito período que ha sido la carrera.
- A mis amigos y compañeros, de los que he podido disfrutar durante la que considero la mejor etapa de mi vida y con los que he podido contar siempre.
- Al tutor por la ayuda que me ha ofrecido y a todo aquel que vaya a leer este trabajo por dedicar su tiempo a lo más bonito para mí, la medicina.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Ante la alerta sanitaria originada en mayo de 2022 por el brote epidémico de infección por mpox en distintos países resulta relevante conocer el perfil de los pacientes infectados en nuestro entorno (factores de riesgo y complicaciones).

OBJETIVOS: Describir las características de los pacientes infectados por virus mpox, así como sus factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo observacional de una cohorte pacientes evaluados por sospecha de infección por virus mpox en el HUSJA. Se han recogido variables clínicas y epidemiológicas, métodos diagnósticos, diagnósticos alternativos, evolución, complicaciones e ITS concomitantes.

RESULTADOS: Fueron evaluados 94 pacientes, cumpliendo criterios de inclusión 89 de ellos. En 54 casos se obtuvo un diagnóstico confirmado microbiológicamente. Entre las variables estudiadas se ha encontrado asociación estadísticamente significativa para infección mpox en pacientes HSH y aquellos que presentaban clínica sistémica. Sin embargo, la existencia de clínica abdominal se asoció de forma significativa a otras patologías, siendo infrecuente en la infección por mpox.

DISCUSIÓN/CONCLUSIONES: A diferencia de otras series que únicamente analizan los casos confirmados de mpox, en nuestro estudio comparamos las características clínicas y epidemiológicas de los casos confirmados frente a aquellos que fueron inicialmente sospechosos. Hemos definido un perfil de alta sospecha consistente en pacientes HSH que presentaban clínica sistémica independientemente del tipo o número de lesiones cutáneas. Además, los síntomas gastrointestinales se correlacionaron de forma inversa a la probabilidad de infección por mpox.

PALABRAS CLAVE: (MESH term): *Monkeypox, HSH, VIH, ITS, Organización Mundial de la Salud.*

ABSTRACT

BACKGROUND: Once WHO declared the global outbreak of mpox a public health emergency of international concern on 23 of July 2022 it is relevant to know the profile (risk factors and complications) of infected patients in our area.

OBJECTIVES: To describe the characteristics of infected mpox virus patients and their associated risk factors.

METHODS: Retrospective observational study of a cohort of mpox virus infection patients evaluated for suspected at HUSJA. Clinical and epidemiological characteristics, diagnostic methods, alternative diagnoses, clinical outcomes (complications), and concomitant STIs were collected.

RESULTS: 89 of 94 patients evaluated were finally included as they meet inclusion criteria. In 54 cases a mpox microbiologically confirmed diagnosis was obtained. Among studied variables, a statistically significant association was found for mpox infection in MSM patients and those who presented systemic symptoms. However, abdominal symptoms were significantly associated with other pathologies being infrequent in mpox infection.

DISCUSSION/CONCLUSIONS: Unlike other series we compared clinical and epidemiological characteristics of confirmed cases with those initially suspected. A high clinical risk profile is defined by MSM patients who presented systemic symptoms regardless of the type or number of skin lesions. Furthermore, gastrointestinal symptoms were inversely correlated with the probability of mpox infection.

KEYWORDS: *Monkeypox, MSM, HIV, STI, World Health Organization.*

INTRODUCCIÓN

El virus de la viruela del mono (MonkeyPox virus, actualmente conocido por la OMS como “mpox”) es un orthopoxvirus de la familia del virus que causa la viruela humana, descrito por primera vez en 1970 en la República Democrática del Congo. Salvo alguna excepción en forma de brotes esporádicos (principalmente en Estados Unidos asociados con la exportación de animales salvajes provenientes de Ghana), en general había sido descrito solo de forma endémica en ciertas regiones de África (considerándose endémico en 11 países de este continente), frecuentemente tras contacto con algún reservorio natural de dicho virus, en su mayoría roedores [1-3].

Sin embargo, a partir de mayo de 2022, tras una alerta sanitaria originada en Reino Unido, empezaron a notificarse casos de infección por mpox en regiones diferentes a las descritas anteriormente, contabilizándose casos de infección de forma mundial. Ello ocasionó la declaración como una amenaza en estado de evolución para la preocupación acerca de la salud de la población mundial el 23 de junio de 2022 [1, 4].

La transmisión de este virus se produce a través de gotitas respiratorias, contacto cercano o directo con lesiones cutáneas y posiblemente mediante fómites contaminados. Pese a no existir una clara evidencia de transmisión mediante fluidos seminales o vaginales, debido a la gran cantidad de casos reportados tras contacto sexual (con particular prevalencia en HSH) se considera que una transmisión sexual resulta razonable en este contexto. Además, se han llegado a describir transmisiones verticales materno – fetales. [1, 5].

La presentación clínica de la infección por mpox es similar a la presentada en la viruela humana, aunque con algunas particularidades. El período de incubación generalmente es de 7 a 14 días, pudiendo variar y presentarse en un período máximo comprendido entre 4 y 21 días. Por lo general, la forma de presentación comprendería de un pródromo febril con una duración estimada de entre 1 y 4 días, pudiendo acompañarse de cefalea, mialgias, astenia y sudoración. Tras ello, generalmente entre 1 y 3 días después, podrían aparecer las lesiones cutáneas, cuyo

número y localización son muy variables, progresando normalmente desde mácula, hasta otras fases en forma de pápula, vesícula, pústula y costra (siguiendo ese orden) hasta su posterior descamación, la cual ocurre entre los 14 y 24 días después del inicio de la erupción. Además de esta clínica, habría que destacar que, en una gran mayoría de los casos, los pacientes pueden presentar linfadenopatías [2, 6].

Las últimas cifras epidemiológicas publicadas a nivel mundial a fecha de 27 de diciembre de 2022 de casos confirmados de mpox computan un total de más de 57.000 casos confirmados, situándose a España en el tercer lugar en cuanto a países con mayor número de casos confirmados, ascendiendo a 7.498 casos confirmados [7].

Se puede observar cómo a nivel epidemiológico los casos de infección por mpox han ido disminuyendo de forma exponencial debido a gran multitud de medidas adoptadas, tales como: la realización de un seguimiento estrecho de pacientes potencialmente infectados por dicho virus (contacto estrecho con paciente confirmado o sospechoso), campaña de información sanitaria o la vacunación de la población expuesta y/o vulnerable (grupos de riesgo definidos por las instituciones pertinentes como la OMS o el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias). Sin embargo, pese a la vacunación de estos grupos de riesgo, se han podido observar casos de pacientes vacunados que han padecido dicha infección e incluso casos de reinfección por virus mpox una vez resuelta [7-8].

OBJETIVOS

Objetivo principal.

Describir la epidemiología, clínica, comorbilidades, evolución y complicaciones de los pacientes infectados por virus mpox con la finalidad de lograr un mayor conocimiento de la enfermedad en nuestro entorno y poder tenerlos en consideración ante posibles escenarios epidémicos futuros de características similares.

Objetivos secundarios.

1. Estudiar el perfil de los pacientes que han padecido infección por virus mpox, en especial la epidemiología, para comprobar si existe realmente un mayor riesgo de contagio en pacientes HSH y si puede ser considerado una ITS.
2. Descubrir el alcance de las complicaciones en pacientes que hayan padecido virus mpox y si existe riesgo de complicaciones que no puedan resolverse tras la infección aguda por dicha enfermedad.
3. Averiguar si la infección por VIH puede resultar un factor de riesgo tanto de infección por virus mpox como de gravedad ante dicho cuadro.

Hipótesis.

La infección por virus mpox ha sido informada a través de todos los medios de comunicación y estudios como una infección que, pese a poder transmitirse en toda la población general, se transmite de forma mayoritaria en HSH pese a que no haya estudios concluyentes que certifiquen la transmisión sexual de dicha infección. Con este estudio se pretende confirmar que, en los casos atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HUSJA, también se observa este predominio de infección en dicho colectivo, hecho que nos permitiera sospechar que, pese a que no existan evidencias en ensayos de dicho tipo de transmisión, a nivel clínico sí se observan.

Además, surge otra hipótesis en la realización de este estudio, la cual es que la presencia de una inmunosupresión (en este estudio se centrará en la originada en pacientes VIH) puede suponer una mayor facilidad para contraer dicha infección y puede tener un mayor impacto clínico, en especial en cuanto a complicaciones graves.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional descriptivo de una cohorte retrospectiva correspondiente a todos los pacientes que han sido valorados con sospecha de infección por mpox en el HUSJA (a finales de 2022 daba cobertura sanitaria a 237.467 habitantes disponiendo de 394 camas de hospitalización) desde mayo 2022 hasta el 09/02/23, fecha en la que se cerró el reclutamiento de pacientes en la base de datos anonimizada.

En todos los pacientes con sospecha de infección por mpox se recogieron de forma anonimizada por el investigador principal los datos aportados de las historias clínicas correspondientes a edad, sexo, tipología de relaciones sexuales (HSH, heterosexual, bisexual), epidemiología del posible origen del contagio (prácticas sexuales de riesgo o contacto con paciente diagnosticado o sospechoso), si se trataba de un caso confirmado (definiéndose como caso confirmado a aquel con mínimo una PCR positiva para dicho virus) o, en caso de no poseer una PCR positiva, si se trata de una alta sospecha pese a PCR negativa. También se han recopilado datos acerca de la clínica presentada en relación con la infección por virus mpox, la evolución del paciente, las complicaciones presentadas (inmediatas o secuelas), la presencia de diagnóstico de infección por VIH (previo o concomitante al cuadro de mpox) y la presencia y tipo de ITS coexistentes.

Población a estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

Se han incluido dentro del estudio a aquellos pacientes que cumplían las siguientes características:

- Personas con edad superior o igual a 18 años, correspondiente a la mayoría de edad en España.
- Pacientes que en algún momento fueron catalogados de sospechosos o se realizó un diagnóstico diferencial de infección por virus mpox en el HUSJA entre las fechas del estudio (mayo 2022 y febrero de 2023).

- Quedarán excluidos finalmente del análisis estadístico aquellos sujetos que no cumplieren los criterios antes expuestos.

Medición de los resultados.

Los resultados se han medido de la siguiente forma variando el tipo de variable a estudio:

- La edad ha sido recogida de forma numérica.
- El sexo recogido entendiéndose como varón, mujer o transgénero.
- La orientación sexual como si se trata de un HSH (o bisexual) o no (heterosexual).
- La epidemiología del tipo de contacto sexual de riesgo (y días desde dicha actividad de riesgo) o contacto estrecho con paciente diagnosticado o sospechoso de mpox o si el paciente desconocía motivo epidemiológico aparente.
- Los términos relativos a caso confirmado o sospechoso pese a PCR negativo mediante una dicotomía afirmativa o negativa.
- El diagnóstico alternativo a la infección por mpox.
- La muestra positiva ha sido recogida como el tipo de lesión de la que se ha obtenido la muestra en la que la PCR ha resultado positiva a virus mpox.
- Las manifestaciones clínicas: sistémica (fiebre referida, malestar general y astenia), faringitis, lesiones cutáneas (sin especificar número), abdominal, SNC, genital, proctitis (o proctalgia), respiratoria, urinaria y la presencia de adenopatías (sin especificar región).
- La necesidad de ingreso hospitalario y el número de días de ingreso.
- Las complicaciones agudas o tardías, tales como secuelas que perduran una vez terminado el cuadro agudo de infección.
- La evolución del paciente: días desde comienzo del cuadro agudo hasta resolución completa. En aquellos pacientes que no han realizado seguimiento posterior por no acudir a consulta, se entenderá como resolución el día en el que debían haber tenido dicha

consulta de seguimiento, porque se entiende que no acudieron por resolución completa del cuadro.

- La presencia de infección por el VIH previo o concomitante al cuadro agudo de infección por virus mpox.
- La presencia de una ITS asociada al cuadro agudo de infección por virus mpox, así como la ITS diagnosticada.

Análisis estadístico.

Las variables de las muestras cualitativas se describen como número y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresan como mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC), en las de distribución normal y media \pm desviación estándar en las de distribución normal. La comparación de las variables cualitativas se realizó con la prueba Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kruskal–Wallis.

El análisis estadístico permitirá calcular la prevalencia de enfermedad en el grupo de estudio. Se considerará un p-valor menor a 0,05 estadísticamente significativo.

Para evaluar las posibles asociaciones entre las variables dependientes (o de resultado) y la principal (dicotómica) se realizará un análisis multivariante binario por regresión logística de aquellas variables con significación estadística en el análisis univariante o cerca del umbral de este. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS versión 15.0.

Aspectos éticos del estudio

El protocolo del estudio ha sido admitido a trámite para su evaluación por la Oficina de Investigación Responsable (COIR) cumpliendo los requisitos actuales para la presentación del TFG.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los códigos éticos descritos en la Declaración de Helsinki.

Los datos han sido tratados de forma anonimizada por el autor del TFG y están custodiados en la sede de investigación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HCUSJ. Dado el carácter

retrospectivo del estudio no ha sido preciso la solicitud del consentimiento escrito por parte del paciente.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 02/06/2022 y el 02/02/2023 (35 semanas), se atendieron un total de 94 pacientes con sospecha de infección por mpox, de los cuales 5 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, por lo que el análisis de los resultados se realiza sobre un total de 89 pacientes (figura 1). La tasa de incidencia de casos de infección por mpox fue de 22,7 casos por 100.000 habitantes en el periodo de estudio. El 95,7% de los casos se produjeron entre el 2/6/2023 y el 26/9/2023 (16 semanas). El máximo número de casos incidentes tuvo lugar entre el 21/07/2023 y el 29/8/2023 (51,2%, 5 semanas).

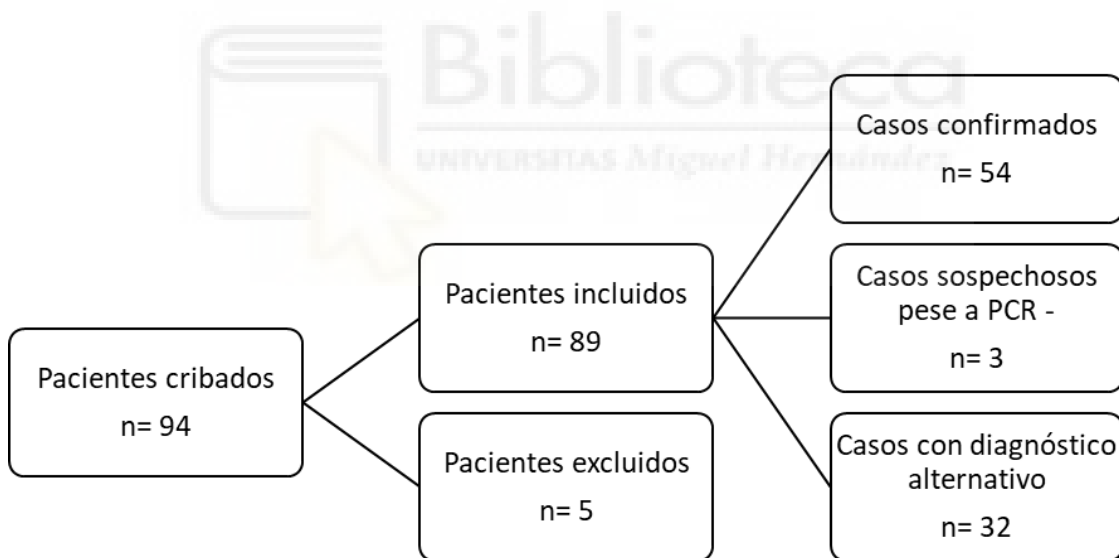


Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes incluidos, excluidos, con diferenciación de casos confirmados y no confirmados (sospechosos pese a PCR- y con diagnóstico alternativo)

* Causas de exclusión de los 5 pacientes excluidos: No cumplir con el criterio de superar los 18 años correspondientes a la mayoría de edad en España.*

En cuanto al sexo de los pacientes incluidos la mayoría fueron varones cisgénero (n= 80; 89,9%), seguido por mujeres (n= 8; 9%) y transgénero masculino (n=1; 1%). La edad media de los pacientes fue de $40,3 \pm 12,2$ años con un rango de edad comprendido entre los 19 y los 77 años.

Los casos fueron atendidos ambulatoriamente en el HUSJA en su gran mayoría por la Unidad de Enfermedades Infecciosas (78,7%), seguido por Urgencias (19.1%), Unidad de Cuidados Intensivos y Urología (1% respectivamente), necesitando ingreso hospitalario en 6 de los 89 pacientes (6,74%).

La nacionalidad de los pacientes incluidos en este estudio se encuentra resumida en la figura 2, constituyendo una mayoría de nacionalidad española (62,9%), seguida de pacientes de procedencia Sudamérica (20,2%).

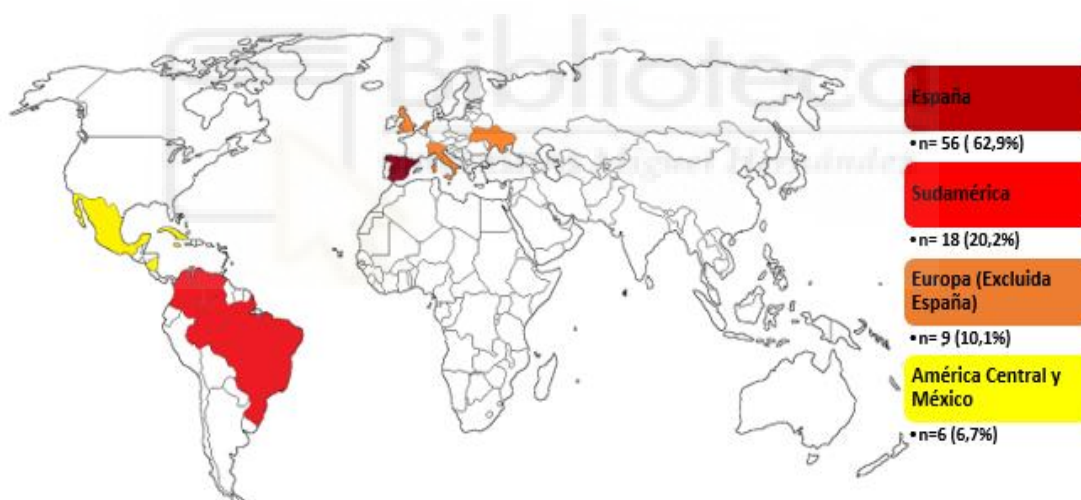


Figura 2: Mapamundi con la distribución de nacionalidades de los pacientes incluidos en el estudio

Del total de los 89 pacientes incluidos en el estudio, 66 pacientes eran HSH, correspondiendo al 74,2% de la muestra.

En un 71,9% de los casos (n=74) admitieron haber tenido contacto con pacientes que habían estado infectados por virus mpox (contacto sexual o contacto estrecho) en los días previos al inicio

de los síntomas, con una media de días transcurridos hasta aparición de síntomas de $11,21 \pm 4,37$ días.

Del total de los 89 pacientes con sospecha de infección por mpox recogidos, en 54 de ellos (60,67%) se confirmó microbiológicamente en alguna de las muestras la presencia de virus mpox. Además, en 3 de estos casos en los que se confirmó el diagnóstico mediante el estudio microbiológico, se proporcionaron 2 muestras positivas para dicho virus.

Las muestras de las que se obtuvieron resultados positivos para virus mpox procedieron de muestras de piel (n=35, suponiendo un 65,8% de las muestras positivas), región rectal (n= 8, 14,8%), región genital (n=7, 12,7%), región faríngea (n=3, 5,5%) y plasma (n=1, 1,9%).

También hay que añadir que en 3 de los casos en los que no se confirmó microbiológicamente la presencia de virus mpox, existió una elevada sospecha de infección (suponiendo un 3,37% de los pacientes estudiados).

En los 32 pacientes (36%) restantes en los que no se confirmó la presencia de virus mpox, se ha confirmado un diagnóstico alternativo (tabla 1).

Diagnóstico alternativo (n= 32)			
Víriasis (n= 13)	Bacteriano (n= 11)	Hongos (n= 4)	Inflamatorio (n= 4)
Cuadro viral no filiado (n= 4)	<i>Chlamydia</i> (n=3)	Tiña (n=2)	Picadura insecto (n=1)
COVID-19 (n= 2)	SARM (n=1)	Intértrigo (n= 1)	Aftas (n= 1)
VHS (n= 4)	Gonococo (n= 2)	Balanitis candidiásica (n=1)	Psoriasis (n=2)
Zika (n= 1)	<i>Shigella</i> (n=1)		
VPH (n= 1)	Balanitis bacteriana (n= 1)		
VIH (n=1)	Impétigo (n=1)		
	Lues (n=2)		

Tabla 1: Diagnóstico alternativo de los pacientes no confirmados de virus mpox (excluyendo los casos en los que pese a PCR- existió una alta sospecha)

*VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; VHS: Virus Herpes Simple; VPH: Virus del Papiloma Humano; SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina.

Las manifestaciones clínicas que presentaron los 89 pacientes con sospecha de infección por mpox incluidos en el estudio están resumidas en la tabla 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR VIRUS MPOX	
Cutánea	n= 76 (85,4%)
Sistémica	n= 47 (52,8%)
Genital	n= 43 (48,3%)
Adenopatías	n= 33 (37,1%)
Proctitis	n= 14 (15,7%)
Faringitis	n=11 (12,4%)
SNC	n= 11 (12,4%)
Abdominal	n=8 (11,1%)
Respiratoria	n= 2 (2,2%)
Urinaria	n=1 (1,1%)

Tabla 2: Manifestaciones clínicas presentadas en los 89 pacientes incluidos a estudio.

Cutánea (vesículas, pústulas, costras...); sistémica (fiebre, astenia o mal estado general); genital (cualquier lesión genital); proctitis (o proctalgia); faringitis (u odinofagia); SNC (cefalea); abdominal (náuseas, vómitos o diarrea); respiratoria (tos o disnea)

Respecto a los pacientes en los que se confirmó infección por mpox, 53 de estos eran varones (98,1%). De ellos, 50 eran HSH (94,33% de los varones y 92,6% del total de confirmados). En relación con la procedencia de este grupo, nos encontramos con un 51,9% de procedencia

española, un 29,7% de procedencia sudamericana, un 9,4% de procedencia europea (excluyendo española) y un 9,3% de procedencia centroamericana.

Las diferencias existentes entre las características estudiadas en el grupo de pacientes confirmados de infección por mpox con respecto al grupo de pacientes no confirmados se encuentran en la tabla 3.

DIFERENCIAS ENTRE CASOS CONFIRMADOS Y CASOS NO CONFIRMADOS DE INFECCION POR MPOX			
Variable estudiada	Confirmados	No confirmados	p valor/ Fisher
Edad	40,5 ± 10,55	40,17 ± 14,58	p= 0,377
Procedencia (española)	51,9%	62,9%	0,119
Sexo varón	98,1%	80%	p= 0,003/ Fisher= 0,005
HSH	92,6%	1,9%	p< 0,001
Contacto previo	83,3%	16,7%	p= 0,003
Clínica cutánea	87,6%	82,9%	p= 0,585
Clínica sistémica	68,5%	28,6%	p< 0,001
Clínica de faringitis	16,77%	5,77%	p= 0,125/ Fisher= 0,112
Clínica abdominal	3,7%	17,1%	p= 0,03/ Fisher= 0,038
Clínica de proctitis	20,4%	8,6%	p= 0,135/ Fisher= 0,114
Clínica de adenopatías	44,4%	25,7%	p= 0,074
Clínica genital	59,3%	31,4%	p= 0,01
Clínica urinaria	1,9%	0%	p= 0,418
Clínica en SNC	14,8%	8,6%	p= 0,382
Clínica respiratoria	1,9%	2,9%	p= 0,755/ Fisher= 0,635
VIH previo	44,4%	28,6%	p= 0,163
ITS previa	63%	42,9%	p= 0,063
ITS concomitante	18,5%	25,7%	p= 0,418

Tabla 3: Diferencias entre casos confirmados y no confirmados de infección por mpox.

En la tabla 3 se expresan las variables asociadas de forma significativa (p valor/test de Fisher < 0,05). El hecho de que el paciente fuese HSH (p<0,001), que hubiese tenido contacto previo con persona infectada por virus mpox (p=0,003), la presencia de clínica sistémica (p<0,001) y presencia de clínica genital (p=0,01) se asociaron de forma significativa a la infección por mpox. En cuanto a haber padecido una ITS previa, el p valor se encuentra cercano al considerado como diferencias significativas (p=0,063).

La presencia de clínica abdominal (náuseas, vómitos o diarrea) se asoció de forma significativa (p valor = 0,03; test de Fisher=0,038) a la existencia de un proceso infeccioso o inflamatorio diferente a la infección por mpox.

La infección VIH previa al diagnóstico de la infección por mpox no se asoció de forma significativa a una mayor frecuencia de infección ni a sus complicaciones. El antecedente de contacto sexual o contacto con paciente diagnosticado de infección por mpox se asoció de forma significativa a la existencia de una ITS concomitante (28,1% vs 4%; p valor = 0,013).

Se ha realizado un análisis multivariante por regresión logística binaria para aquellas variables que mediante el modelo univariante habían tenido un p valor estadísticamente significativo o cercano a p=0,05, tras el cual, las únicas variables con un p valor estadísticamente significativo (p≤0,05) han resultado ser HSH, clínica sistémica y clínica abdominal (esta última se relaciona de manera inversamente proporcional) (tabla 4).

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA. N=89				
Variable estudiada	Modelo univariante	p valor	Modelo multivariante	P valor
Sexo	OR 10,966 (1,258 - 95,547)	p=0,03	OR 1,048 (0,6 - 19,554)	0,975
HSH	OR 14,544 (4,398 – 50,095)	p<0,001	OR 26,380 (3,507–198,451)	p=0,005
Contacto	OR 4,211 (1,585 – 11,185)	p=0,004	OR 1,314 (0,34 – 5,635)	p=0,715
Clínica sistémica	OR 5,441 (2,144 – 13,811)	p<0,001	OR 10,524 (2,567 – 43,148)	p=0,005
Clínica abdominal	OR 0,186 (0,035 – 0,981)	p=0,047	OR 0,042 (0,004 – 0,411)	p=0,007
Adenopatías	OR 2,311 (0,913 – 5,851)	p=0,077	OR 1,515 (0,427 – 5,376)	p=0,520
Clínica genital	OR 3,174 (1,295 – 7,779)	p= 0,012	OR 2,561 (0,710 – 9,129)	p= 0,147
ITS previa	OR 2,267 (0,952 – 5,399)	p=0,065	OR 0,814 (0,146 – 4,518)	p=0,813

Tabla 4: Regresión logística binaria comparativa entre modelo univariante y multivariante para aquellas variables estadísticamente significativas o con valores cercanos a p=0,05 mediante el modelo univariante.

Además, de los 54 casos confirmados, 4 de ellos (7,4%) necesitaron ingreso hospitalario, cuya estancia osciló entre 1 y 8 días.

En relación con las complicaciones encontradas en los pacientes confirmados (n=7; 13%) hay que destacar un fallecimiento (1,85%) por cuadro de encefalitis, tres casos presentaron un cuadro de balanitis (5,5%) y otros 3 una sobreinfección bacteriana (5,5%).

Un paciente (encefalitis) fue tratado con tecovirimat, siendo sintomático en el resto de los casos que precisaron algún tratamiento o antibiótico si existió sobreinfección bacteriana.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio analiza una cohorte unicéntrica de pacientes con sospecha de infección por mpox en el contexto del brote mundial iniciado en mayo de 2022 (en Reino Unido). Se informaron casos relacionados con este brote en países no endémicos de todo el mundo (como España), lo que proporcionó evidencia de propagación comunitaria. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes diagnosticados fueron durante los meses de julio y agosto (51,2%) dato que coincide con lo comunicado en otras series [9].

En nuestro estudio la tasa de incidencia fue de 22,7 casos por 100.000 habitantes en el período de estudio (35 semanas) siendo todos los casos no vacunados. Esta incidencia es variable según países siendo de 3,8 casos/10⁵ en Brasil [10] o más de 150 casos/10⁵ en EE. UU. [11]. Como en otras series, el sexo varón y la edad media entre 35-55 años coincide con nuestros hallazgos [12].

Durante este brote de 2022, la mayoría de los casos se identificaron en HSH, lo que lleva a la hipótesis de que puede propagarse debido al contacto cercano durante la actividad sexual. En un informe de 528 casos de infección humana por mpox confirmada en 16 países, el 98 % de las personas eran HSH [1]. Estos datos se han visto confirmados en otras series. Por ejemplo, Candela C et al identificaron que un 96% de los pacientes infectados por mpox pertenecían al colectivo HSH [13]. En nuestra serie el 92.6% de los casos confirmados eran HSH. Este dato contrasta con

un 1.9% de pacientes HSH entre los diagnosticados de otras patologías diferentes a la infección por mpox. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$). Además, en el análisis multivariante por regresión logística binaria el hecho de que el paciente fuera HSH se asoció de forma significativa e independiente de otros factores a la infección por mpox (OR 26.3; $p < 0,001$).

En nuestra serie, un 71,9% admitieron haber tenido contacto sexual o contacto estrecho con pacientes que habían estado infectados por el virus mpox (media $11,2 \pm 4,3$ días). Estos datos son coincidentes con lo descrito ya que Tarín-Vicente et al en nuestro país describen un periodo de incubación de 7 días y un contacto previo en el 79% de los casos.

En nuestra cohorte, el 44,4% de los pacientes tenían diagnóstico de VIH previo, siendo este dato similar a lo descrito en las cohortes publicadas del brote de 2022 oscilando entre el 36 y el 42 % entre los casos diagnosticados con infección por mpox [1, 12]. Todavía se desconoce si la infección por VIH afecta el riesgo de una persona de contraer la mpox; sin embargo, se ha informado que el riesgo de progresar a una enfermedad grave es mayor en aquellos con recuentos bajos de CD4.

Existen escasos estudios comparativos entre la infección por mpox y otros procesos (infecciosos o no) con presentaciones clínicas similares. Hussain A et al revisan las principales entidades que obligan a su diagnóstico diferencial ya que la capacidad de diagnosticar correctamente la afección de un paciente con celeridad puede permitir tratamientos correctos. [14]. Shafaati M et al revisan en su artículo las principales complicaciones clínicas y neurológicas de la infección mpox comparativamente con otros orthopoxvirus [15]. Finalmente, Long B et al revisan una variedad de procesos que imitan la presentación de la infección por mpox, que incluyen viruela, varicela, sífilis primaria y secundaria, síndrome retroviral agudo y VHS genital. [16].

Este estudio ha analizado no solo los casos confirmados de infección por mpox sino también de forma novedosa los casos sospechosos y en los que finalmente se llegó a obtener un diagnóstico alternativo. En total fueron 32 pacientes (36%) en los que un diagnóstico alternativo fue confirmado siendo la mayoría de los casos infecciones virales (COVID-19, VHS, VIH, VPH) o

bacterianas (otras ITS como Chlamydia, gonococo o sífilis). Es por ello por lo que hemos realizado un estudio comparativo de las características epidemiológicas y clínicas de ambos grupos de pacientes. Las principales diferencias en el estudio univariante fueron el sexo varón, HSH, contacto previo de riesgo, existencia de clínica sistémica (fiebre, escalofríos y malestar general) así como síntomas genitales (lesiones cutáneas) en los casos confirmados de virus mpox. En cambio, en el grupo de pacientes con diagnóstico alternativo la clínica abdominal (diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal) era significativamente más frecuentes (17,1%) frente a los casos de infección por mpox en los que era muy infrecuente (3,7%). En el resto de las variables analizadas, tales como edad, procedencia, presencia de otra sintomatología (cutánea, proctitis, faríngea, adenopatías o SNC), existencia de VIH o ITS previos o concomitante, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis multivariante de regresión logística binaria realizada, solamente la condición HSH del paciente (OR 26,3; $p=0,001$) y la presencia de síntomas sistémicos tales como fiebre, escalofríos y malestar general (OR 10,5; $p<0,001$) se asociaban de forma significativa e independiente de otros factores a la infección por mpox. Los síntomas sistémicos son comunes y pueden ocurrir antes de que aparezca la erupción (etapa prodrómica) o poco después (etapa clínica temprana). Estos síntomas son atribuibles a una fase virémica de la enfermedad. De hecho, la prueba PCR de mpox fue positiva en sangre en uno de los casos. Tarín-Vicente et al comunicaron la existencia de al menos un síntoma sistémico durante el curso de la enfermedad en el 88% de los casos (48% antes del inicio de la erupción y 59% después).

De manera opuesta y como se describe en el análisis univariante, la existencia de síntomas digestivos tales como diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal hacen poco probable la infección por mpox (OR 0,042; $p<0,007$). Este dato no ha sido descrito en la literatura.

LIMITACIONES

1. Entre las posibles limitaciones del estudio inciden en las propias de los estudios retrospectivos, como, por ejemplo, el infrarregistro de las manifestaciones de la enfermedad, datos epidemiológicos o características basales (serostatus VIH). Ello podría influir en los grupos que intentamos comparar y no sean, realmente, comparables. Sin embargo, la pérdida de datos en la recogida de estos ha sido baja y la variabilidad en su toma se ha minimizado al ser un solo investigador el encargado de su recogida. El dato que mayor sesgo tiene en su recogida es el periodo de incubación ya que no fue recogido de manera sistemática en las historias clínicas ni tampoco se cuestionó con detalle en muchos otros. Es por ello por lo que el período encontrado pudiera ser más prolongado del descrito.
2. Al tratarse de un estudio unicéntrico el tamaño muestral es reducido. No obstante, los datos encontrados en la literatura avalan nuestros principales resultados.

CONCLUSIONES

1. Aunque la clínica cutánea es la manifestación predominante de los pacientes, el hecho de que la presenten por sí misma no debería hacernos sospechar únicamente esta patología ya que las lesiones pueden ser comunes o similares a otras como varicela, sarampión, COVID-19, sífilis, primoinfección VIH o VHS. Es por ello, que la identificación de otros factores indicativos de la infección por mpox sean de utilidad en su sospecha. En nuestra serie, los varones con relaciones sexuales HSH y que presenten síntomas sistémicos (fiebre, escalofríos y malestar general) tenían significativamente un mayor riesgo de infección por mpox.
2. Además, en nuestro estudio la presencia de síntomas digestivos (diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal) podría hacernos pensar que el diagnóstico de infección por mpox es menos probable

3. Pese a la presencia de diagnóstico de VIH en un porcentaje cercano a la mitad de los pacientes infectados por mpox, en nuestro estudio no se han podido encontrar diferencias significativas que puedan demostrar que la presencia de este diagnóstico previo pudiese tener relación con una mayor tasa de infección por mpox. Sin embargo, otros estudios sí han constatado un mayor riesgo de progresión a enfermedad grave en pacientes con recuento bajo de linfocitos CD4.



ANEXOS



Elche, 9/02/2023

El Secretario del Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII), constata que se ha presentado en la Oficina de Investigación Responsable, la solicitud de evaluación del TFG/TFM:

Tutor/a	Francisco Mariano Jover Diaz
Estudiante	Jose Francisco Ortiz Campoy
Tipo de actividad	1. TFG (Trabajo Fin de Grado)
Grado/Máster	Grado en Medicina
Título del TFG/TFM	Análisis de una cohorte de pacientes con infección por virus de viruela del mono
Código Provisional	230208120105

Dicho proyecto ha sido admitido a trámite para su evaluación por la Oficina de Investigación Responsable y, si procede, por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Vicerrectorado Investigación

Página 1 de 12

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thornhill JP, Antinori A, Orkin CM. Monkeypox Virus Infection across 16 Countries - April-June 2022. Reply. *N Engl J Med*. 2022;387(25): e69. doi: 10.1056/NEJMc2213969.
2. Ghazanfar A. Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis and Management of Monkeypox Virus: A Clinical Review Article. *Cureus*. 2022;14(8):e28598. doi: 10.7759/cureus.28598.
3. Kristina M Angelo, DO Teresa Smith, MPH Daniel Camprubí-Ferrer. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study; [consultado el 3 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00651-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00651-X/fulltext)
4. Suárez Rodríguez B, Guzmán Herrador BR, Díaz Franco A, Sánchez-Seco Fariñas MP, Del Amo Valero J, Aginagalde Llorente AH et al. Response Group NM. Epidemiologic Features and Control Measures during Monkeypox Outbreak, Spain, June 2022. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(9):1847-1851. doi: 10.3201/eid2809.221051.
5. Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Monkeypox infection: An update for the practicing physician. *Eur J Intern Med*. 2022 Oct; 104:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.022.
6. Altindis M, Puca E, Shapo L. Diagnosis of monkeypox virus - An overview. *Travel Med Infect Dis*. 2022;50:102459. doi 10.1016/j.tmaid.2022.102459.
7. Ministerio de Sanidad [Internet]. [consultado el 3 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/docs/Informe_de_situacion_MPX_20221227.pdf
8. Golden J, Harryman L, Crofts M, Muir P, Donati M, Gillett S et al. Case of apparent mpox reinfection. *Sex Transm Infect*. 2023: sextrans-2022-055736. doi: 10.1136/sextrans-2022-055736.

9. Candela et al, Faherty EAG, Teran RA, Black SR, et al. Mpox among Public Festival Attendees, Chicago, Illinois, USA, July-August 2022. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(5):1059-1061. doi:10.3201/eid2905.221797
10. Pascom ARP, Souza IN, Krummenauer A, et al. Epidemiological and clinical characteristics of monkeypox cases in Brazil in 2022: a cross-sectional study. *Características epidemiológicas e clínicas dos casos de monkeypox no Brasil em 2022: estudo transversal. Epidemiol Serv Saude.* 2022;31(3):e2022851. doi:10.1590/S2237-96222022000300036
11. Payne AB, Ray LC, Kugeler KJ, et al. Incidence of Monkeypox Among Unvaccinated Persons Compared with Persons Receiving ≥ 1 JYNNEOS Vaccine Dose — 32 U.S. Jurisdictions, July 31–September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1278–1282. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7140e3>
12. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agudo-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;400(10353):661-669. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01436-2
13. Candela C, Raccagni AR, Bruzzesi E, et al. Human Monkeypox Experience in a Tertiary Level Hospital in Milan, Italy, between May and October 2022: Epidemiological Features and Clinical Characteristics. *Viruses.* 2023;15(3):667. doi:10.3390/v15030667
14. Hussain A, Kaler J, Lau G, Maxwell T. Clinical Conundrums: Differentiating Monkeypox from Similarly Presenting Infections. *Cureus.* 2022;14(10): e29929. doi:10.7759/cureus.29929
15. Shafaati M, Zandi M. Monkeypox virus neurological manifestations in comparison to other orthopoxviruses. *Travel Med Infect Dis.* 2022; 49:102414. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102414
16. Long B Liang SY, Carius BM, et al. Mimics of Monkeypox: Considerations for the emergency medicine clinician. *Am J Emerg Med.* 2023; 65:172-178. doi: 10.1016/j.ajem.2023.01.007