

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA  
DE CATALUNYA



**DISCURS SESSIÓ INAUGURAL  
DE L'ANY 2023**

**La verola del mico, una emergència de  
salut pública d'importància internacional**

**Excel·lentíssima Sra. Dra. Àngela Domínguez i García  
Acadèmica numerària**

L'Acadèmia no es fa solidària  
de les opinions científiques  
exposades en les seves publicacions.



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Justícia**

Amb la col·laboració del Departament de  
Justícia de la Generalitat de Catalunya

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya  
Carrer de l'Hospital, 56  
08001 Barcelona

Imprimeix: TIRO Y RETIRO

Dipòsit legal: B 23574-2022

Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia  
de Farmàcia de Catalunya  
Excel·lentíssims Senyors i Senyores Acadèmiques  
Digníssimes Autoritats  
Senyores i Senyors

## **Pròleg**

El 22 de setembre de 2003 vaig pujar a aquesta mateixa tribuna per llegir el meu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i quatre anys després, el 28 de maig de 2007, ho vaig tornar a fer per llegir el meu discurs d'ingrés com a acadèmica numèrica. Han passat catorze anys des de llavors i avui em torno a dirigir a tots vostès, tal com em correspon i és reglamentari seguint l'ordre d'ingrés dels acadèmics numeraris, per llegir el discurs de la Sessió Inaugural de l'any 2023. Agraeixo profundament aquest encàrrec i em sento molt honorada de poder fer-ho.

Com suposo que els hi ha ocorregut a tots els acadèmics que m'han precedit en la lectura del discurs inaugural de l'any, quan poc abans de l'estiu vaig rebre l'encàrrec de la

Junta de Govern, se'm va plantejar el dilema de quin tema podia triar per a aquesta ocasió. Com a especialista en Medicina Preventiva i Salut Pública que faig recerca i docència en l'àrea d'epidemiologia i control de malalties transmissibles i com a acadèmica de la Secció IV de Salut Pública, Alimentació i Ambient a la qual estic adscrita, temes d'interès en la matèria en tenia molts per escollir i finalment vaig optar per la verola del mico, tant per la seva actualitat com per tractar-se d'una malaltia, que probablement moltes persones no coneixien fins al maig de 2022.

El títol del discurs que els llegiré a continuació és “La verola del mico, una emergència de salut pública d'importància internacional” i durant el temps en què m'adreçaré a vostès tractaré sobre el virus que l'ocasiona, sobre el que es coneixia d'aquesta infecció zoonòtica abans del brot de 2022 que ha afectat múltiples països, de l'evolució d'aquest brot, de la utilització de les vacunes per a la prevenció de la malaltia, de la declaració del brot com a una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional i finalment faré algunes reflexions sobre les lliçons apreses i els reptes que ens planteja la malaltia.

I a continuació, tot agraint als companys de docència i als col·laboradors del grup de recerca l'ajuda que sempre m'han donat per poder fer un seguiment adequat dels temes de més interès en salut pública, i amb el permís de l'Excel·lentíssim Senyor President, passo a complir l'encàrrec que se m'ha fet.

# **La verola del mico, una emergència de salut pública d'importància internacional**

## **La verola del mico, una infecció zoonòtica**

La verola del mico és una infecció zoonòtica esporàdica que es va identificar en humans el 1970 en poblacions rurals molt boscoses de països de l'Àfrica central i occidental quan la verola estava a les fases finals de la seva erradicació (Heymann, 2022).

S'anomena verola del mico perquè la va reconèixer Von Magnus a Copenhaguen el 1958 en exantemes que presentaven una colònia de micos en captivitat (Bremen, 2000; Jezek i Fenner, 1988; Damon, 2011). Posteriorment, es va identificar en altres animals captius a zoos i a centres d'importació d'animals a Europa i als Estats Units (Petersen i Damon, 2020), observant-se que els humans en contacte amb animals malalts no s'afectaven. El virus es va trobar de manera natural a l'Àfrica i es va pensar que els rosegadors eren un important reservori (Kozlov, 2022). Esporàdicament, s'han produït brots de la malaltia en primats no humans arreu del món.

El cultiu en ous embrionals va mostrar lesions que semblaven les de la verola, però el virus que les causava tenia propietats biològiques diferents i un genoma també diferent respecte del virus de la verola, definint-se així una nova espècie de virus dins del gènere *Orthopoxvirus* que pertany a la família *Poxviridae* (Moss i Smith, 2022). Com que la vacuna de la verola protegia de les formes greus de la verola del mico en humans, la malaltia no es va considerar una amenaça mentre que es continuava vacunant contra la verola (Heymann et

al., 1998). De fet, és ben conegut que els orthopoxvirus poden induir immunitat creuada que protegeix enfront d'altres espècies del mateix gènere (Petersen i Damon, 2020).

Hi ha almenys dos clades (grup monofilètic compost per un tàxon ancestral i tots els descendents d'aquest avantpassat) del virus de verola del mico amb diferents manifestacions clíniques i epidemiològiques: el clade de l'Àfrica occidental i el clade de l'Àfrica central, també anomenat clade de la conca del Congo. Fins al que es coneix en l'actualitat, el clade d'Àfrica occidental té menys capacitat de transmissió entre humans i la letalitat que ocasiona és baixa, mentre que el clade de l'Àfrica central s'associa a una major transmissió entre humans i també a una major letalitat (Heymann, 2022).

Una anàlisi comparativa dels genomes dels virus de la verola del mico i de la verola indica que el virus de la verola del mico és una espècie que té diferències majors respecte al virus de la verola. Causa una malaltia que sembla la verola però que té una baixa transmissió de persona a persona. Les dades disponibles indiquen que el virus de la verola del mico no és ancestre del virus de la verola i és improbable que adquireixi les seves propietats (Shchelkunov et al., 2001).

El virus de la verola del mico i el virus de la verola probablement van evolucionar independentment d'un ancestre comú d'orthopoxvirus que s'assembla al virus cowpox (virus que causa la verola de les vaques). El virus de la verola del mico és important per si mateix i, com han assenyalat alguns autors, cal monitorar la seva incidència a l'Àfrica per assegurar que no es produeix adaptació humana per mitjans de recombinació o d'adaptació a una població que ja no està vacunada i que presenta una elevada freqüència d'infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) (Shchelkunov et al., 2001).

El paper que poden tenir diferents reservoris en la història natural de la malaltia no està clar: el virus de la verola del mico s'ha trobat en primats (*Cercopithecus* spp., *Colobus* spp. i *Cercocebus* spp.), en rates de Gàmbia (*Crycetomys* spp.), en esquirols (*Funisciurus* spp. i *Heliosciurus* spp.) i en lirons (*Graphiurus* spp.) (Satheshkumar et al., 2022). Els humans s'infecten quan tenen contacte amb reservoris animals (Heymann, 2022).

Els estudis de la dècada dels 80 sobre aquesta infecció zoonòtica indicaven que al menys tres quartes parts dels casos eren atribuïbles al contacte amb animals infectats, que només alguns casos es transmetien de persona a persona i que rarament es produïen casos més enllà de dues generacions (Heymann et al., 1998).

Els caçadors a la selva de l'Àfrica central i occidental i les seves famílies es van considerar poblacions de risc, així com els treballadors de laboratoris i altres persones exposades directament o indirecta a les poblacions de rosegadors i primats no humans de l'Àfrica central i occidental (Heymann et al., 1998). La transmissió de persona a persona era inusual i la infecció en nens podria explicar-se per manipular o jugar amb carcasses d'animals salvatges (Petersen i Damon, 2020). Les mesures de control es van centrar a netejar els espais entre els terrenys arboris i les terres de cultiu, en el desenvolupament de la cria d'animals com a font d'obtenció de carn i en l'educació sobre la manipulació adequada de la fauna salvatge, posant especial èmfasi en el fet que la captura la fessin individus vacunats contra la verola (Jezek i Fenner, 1988; Khodacevich et al., 1988).

Després de la cessació de les activitats de vigilància que van seguir a l'erradicació de la verola, només s'havien notificat casos de verola del mico ocasionalment a l'Àfrica central,

però el 1996-1997 es va produir una ressurgència en què la transmissió cas a cas entre humans va ocórrer més freqüentment que abans (Heymann et al., 1998). Els motius d'aquesta ressurgència no s'han pogut explicar completament, si bé la inestabilitat política que va comportar que es produïssin desplaçaments de les poblacions i una disminució de les mesures de control, així com la disminució dels nivells de protecció induïda per la vacunació contra la verola podrien haver-hi contribuït. Una altra observació respecte a l'esmentada ressurgència de la malaltia fou que afectava més a població infantil i als joves i també que la letalitat era inferior a la que s'havia vist als casos de 1981-1986. Aquest canvi en la letalitat es podria explicar per limitacions tècniques de les investigacions o perquè s'havien inclòs com a casos de verola del mico casos de varicel·la (Satheskumar i Damon, 2022). Un estudi fet a la República del Zaire (nom que tenia la República Democràtica del Congo abans de 1997) va mostrar que el virus es transmetia força eficientment entre humans en l'àmbit hospitalari (Heymann et al., 1998).

El 2017 es van notificar casos ocasionats pel clade de l'Àfrica central a Camerun, República Centreafricana, República Democràtica del Congo (World Health Organization, maig 2022) i Nigèria (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

La patogènesi de la verola del mico és similar a la de la verola: un exantema febril amb un període d'incubació d'uns 12 dies durant el qual el virus es distribueix a òrgans interns i a la pell (Fener et al., 1988; Jezek i Fenner, 1988).

Les manifestacions clíniques dels casos de verola del mico que s'havien vist a l'Àfrica central eren similars als casos de verola, essent les limfoadenopaties submandibulars, cervicals i sublinguals les diferències més grans. De manera



diferent al que ocorre a la verola, però, en el 20% dels casos s'observava un pleomorfisme de les lesions similar al de la varicel·la (Petersen i Damon, 2020).

La majoria de casos registrats afectaven nens no vacunats. A la República del Zaire entre 1981 i 1986 van ocórrer 291 casos (86%) en menors de 10 anys, i només 12 tenien la cicatriu de la vacunació antivariolosa. La malaltia presentava una durada de dos a quatre setmanes. Del total de pacients no vacunats el 7,5% tenien una malaltia lleu amb menys de 25 lesions dèrmiques i no tenien incapacitat; el 19% tenien de 25 a 99 lesions, incapacitat per a la majoria d'activitats físiques i necessitaven atenció d'infermeria, mentre que el 75% tenien més de 100 lesions, incapacitat i necessitaven cures intensives d'infermeria (Petersen i Damon, 2020). En persones que havien estat vacunades amb la vacuna antivariolosa l'exantema solia ser més pleomòrfic (Jezek i Fenner, 1988).

Les complicacions més comunes eren infeccions bacterianes de la pell (16%), respiratòries (12%), gastrointestinals (5%) i queratitis (3,8%). La letalitat en nens que no havien estat vacunats oscil·lava entre l'1 i el 14% (Heymann, 2022; Jezek i Fenner, 1988).

Fins a l'any 2003 no s'havien detectat casos de la verola del mico en humans fora de l'Àfrica, si bé cal tenir en compte que el diagnòstic clínic podia haver estat un problema perquè pocs metges tenien experiència amb la verola, malaltia amb la qual la verola del mico té moltes semblances (Petersen i Damon, 2020).

La campanya d'erradicació de la verola amb vacunacions massives utilitzant el virus vaccinia (un orthopoxvirus viu, replicatiu) es va orientar d'acord amb les dades de la vigilància i es va produir la interrupció de la circulació del virus de la verola el 1977. El darrer cas indígena es va identificar a

Somàlia el 1977 i el maig de 1980, després de dos anys d'activitats certificades, l'Organització Mundial de la Salut va declarar que la verola s'havia erradicat. La vacunació rutinària es va aturar a la majoria de països entre 1980 i 1981 i l'any 1985 cap país mantenia la vacunació sistemàtica, si bé la vacuna es continuava emprant en algunes forces militars i en treballadors de laboratori exposats a orthopoxvirus. L'aparició d'un cas de vaccinia fatal en un adult que havia rebut la vacuna va accelerar el cessament de la vacunació en militars. La reemergència del virus de la verola del mico a finals del segle XX va posar sobre la taula la discussió de si s'havia de vacunar massivament, però atès el baix risc de mortalitat per la verola del mico i l'important risc de vaccinia fatal en persones infectades pel VIH que rebessin la vacuna antivariolosa, es va considerar que la vacunació havia de fer-se només de manera selectiva en situacions concretes (Heymann et al., 1998).

## **L'epidemiologia de la malaltia abans del brot multiestat de 2022**

Les activitats de vigilància que es van fer a l'Àfrica a la dècada dels 70 van permetre identificar casos de verola del mico en humans, particularment a la República del Zaire. A més, els estudis de seroprevalença realitzats per l'Organització Mundial de la Salut van posar de manifest que els micos s'infectaven esporàdicament, com els humans, i que tres quartes parts dels casos, principalment en nens menors de 15 anys, resultaven de contacte amb animals (Bremen, 2000; Damon, 2011).

Des de 1970 hi ha hagut casos a Libèria, Costa d'Ivori, Sierra Leone, Nigèria, Benín, Camerun, Gabon, República

Centreafricana i el Sudan del Sud, però la majoria dels casos es van produir a la República del Zaire, a on amb una població de 30 milions el 1980, es van identificar prospectivament 338 casos des de 1981 a 1986, amb una taxa d'atac secundària del 8% (Bremen, 2000; Jezek i Fenner, 1988; Damon, 2011; Hutin et al., 2001; Heymann et al., 1998).

Les enquestes de seroprevalença en animals a la República del Zaire van detectar anticossos específics en 25% (85/347) dels esquiroles però en cap dels 233 rosegadors terrestres. Els anticossos específics contra la verola del mico es van detectar poc en micos, que de manera similar als humans, són només hostes ocasionals (Khodacevich et al, 1988). Es va trobar evidència de seroactivitat per a orthopoxvirus en alguns petits mamífers, incloent rates gegants de Gàmbia i musaranyes elefant (Hutin et al., 2001). Estudis de la dècada dels 80 amb detecció directa de virus en animals capturats van revelar la presència de virus en només una espècie d'esquirol (*Funisciurius anerythrus*) (Petersen i Damon, 2020).

Entre 1980 i 1986 a la conca del riu Congo es van identificar 338 casos de verola del mico dels quals 245 eren primaris; d'aquests, 52% tenien menys de quatre anys i 37% tenien entre cinc i nou anys. En l'avaluació dels 723 contactes no vacunats d'aquests 338 casos es va veure que 431 eren convivents. La taxa d'atac secundària en convivents no vacunats va ser del 9,3% i en vacunats de l'1,3%, fet que indicava que haver estat vacunat contra la verola anteriorment (entre 3 i 19 anys abans) protegia. La cadena de transmissió ininterrompuda més llarga va ser de 4 generacions i es va estimar que l'efectivitat d'haver rebut la vacuna de la verola per prevenir la malaltia era al voltant del 85%. Tanmateix, l'ús de vacunes va ser objecte de discussió perquè l'elevada prevalença d'infecció per VIH/sida en països africans podia suposar un im-

portant risc de vaccinia fatal i, per tant, constituïa una barrera per estendre la vacunació (Damon, 2011).

Un estudi fet a la República del Zaire durant el període 1980-1984 que incloïa 2.510 contactes de 214 pacients va indicar que les taxes d'atac secundàries podrien ser tan elevades com el 12,3% en persones no vacunades, afectant particularment els menors de 15 anys (Jezek et al., 1986).

Fins al 1994 es van notificar més de 400 casos de verola del mico a l'Àfrica occidental i central; dels quals la majoria a la República del Zaire. Tanmateix, les pobres infraestructures d'aquest país dificultaven la notificació precisa dels casos i és probable que la dada estigui subestimada. Al final de la dècada dels 90 novament va produir-se un brot important a la República Democràtica del Congo i es va postular que la manca de vacunació i els esdeveniments epizootics haurien permès la transmissió interhumana (Heymann, 2022). Posteriorment, s'han continuat notificant casos a la República Democràtica del Congo, especialment en menors de 15 anys i es va estimar que, d'acord amb els resultats dels estudis serològics realitzats, entre febrer de 1996 i octubre de 1997 havien ocorregut 250 casos en 78 poblats que tenien en conjunt una població de mig milió d'habitants (Petersen i Damon, 2020).

Aplogan i col·laboradors descriuen el brot més gran de verola del mico registrat fins llavors, que es va iniciar el febrer de 1996 i que va ocasionar 5.122 casos a la República Democràtica del Congo. La transmissió humana es va anar produint durant dos anys per diverses zones. Un cas probable es va definir com l'ocurrència des de febrer de 1996, de febre, un exantema vesículo-pustular similar a la fotografia facilitada per l'Organització Mundial de la Salut i àmpliament difosa o bé 5 o més marques de verola (pústules) en una persona resident al territori afectat, mentre que un cas possible es va

considerar un cas amb història de febre i exantema vesicular o crostós en una persona resident. L'octubre de 1997 s'havien identificat 419 casos dels quals 304 (73%) complien la definició de cas probable i 115 (27%) es van considerar casos possibles; les incidències estimades de la malaltia van oscil·lar entre 1,1 per 1000 i 0,3 per 1000. Dels 419 casos identificats, 94 eren primaris (22%) i dels casos secundaris, 53% havien tingut contacte amb un altre cas del mateix veïnat. Es van produir casos primaris sense associació aparent amb un altre cas en 49 (62,8%) dels 78 poblats afectats. De 344 casos en que es va tenir informació de la seva evolució van morir durant les tres setmanes següents a l'aparició de l'exantema cinc persones (letalitat 1,5%) d'edats entre quatre i vuit anys (Aplogan et al., 1997).

Els trets epidemiològics diferencials d'aquest brot de 1996-1997 respecte als brots descrits anteriorment van ser un augment en la proporció de pacients que tenien exposició a un altre cas durant el període d'incubació (28% en els brots de la dècada dels 80 i 73% en aquest brot) i l'agrupació de successius casos en un mateix habitatge, fins a vuit casos consecutius. Les exposicions durant el període d'incubació que van comunicar sis pacients que vivien en un mateix habitatge unifamiliar incloïen exposició a un pacient a la llar i haver menjat carn d'animals salvatges. Tot i que en aquest brot no va haver-hi evidència de transmissió persona a persona, s'ha assenyalat que en una població amb poca immunitat enfront dels orthopoxvirus, com és la població no vacunada de la verola, la introducció repetida del virus des d'un reservori animal podria portar a agrupacions més grans de casos de verola del mico, augmentat així les possibilitats que s'arribi a produir transmissió entre els humans (Hutin et al., 2001).

El 2003 es va produir un altre brot a la República Democràtica del Congo amb una llarga cadena de transmissió interhumana. En aquest brot es van observar fins a sis cadenes de transmissió del virus i els factors de risc per a la transmissió persona a persona que es van identificar van ser dormir a la mateixa habitació i les activitats que permeten introduir el virus directament a la mucosa oral, com ara compartir el mateix plat o la mateixa tassa que una persona infectada (Learned et al., 2005).

Si bé les dades epidemiològiques prèvies mostraven una taxa d'atac secundària inferior al 10%, al brot de 2003 de la República Democràtica del Congo la proporció de convivents infectats va oscil·lar entre el 50 i el 100%, suggerint que s'havia produït un augment en el risc de transmissió entre humans. Tanmateix, la majoria de casos havien ocorregut o bé de manera aïllada o en petites agrupacions en poblats remots, normalment en selves en què la població té contacte freqüent amb animals salvatges diversos. Els brots ocorreguts a Nigèria i a l'Àfrica occidental també van posar en qüestió la importància del contacte amb animals, ja que la majoria de casos ocorrien en àrees urbanes i no havien tingut contacte amb animals salvatges, suggerint un augment de la transmissió secundària entre humans (Heymann, 2022).

El primer brot de la verola del mico als Estats Units es va detectar el 2003 com a resultat d'exposició a gossets de les praderies malalts que probablement s'havien exposat a petits mamífers de l'Àfrica occidental importats com animals exòtics de companyia (Centers for Disease Control and Prevention, 2003; Kozlov, 2022). En la investigació per determinar el possible origen del brot, utilitzant proves de detecció d'àcid nucleic per PCR o d'aïllament viral, es van trobar infectades amb virus de la verola del mico una rata de Gàmbia (*Crice-*

*tomys* spp.), esquirols llistats africans (*Funisciurus* spp.) i lirons (*Graphiurus* spp.) procedents d'un enviament d'espècies exòtiques originàries de Ghana (Centers for Disease Control and Prevention, 2003). Va haver-hi més de 70 casos probables i confirmats, principalment entre propietaris i manipuladors d'aquests animals (Kozlov, 2022; Centers for Disease Control and Prevention, 2003), amb cinc casos greus i nou hospitalitzats, sense que es produís cap defunció. Els casos pediàtrics van tenir més risc de ser hospitalitzats i d'ingressar a unitats de cures intensives que els casos en adults. El virus de la verola del mico, juntament amb el de la verola, figuren a la llista d'agents que poden suposar un desafiament per a la salut humana als Estats Units i en el marc de les actuacions per fer front a possibles atacs de bioterrorisme es contempla la vigilància d'exantemes febrils atípics (Huhn et al., 2005).

Durant setembre-desembre de 2005 al Sudan es va produir un brot de 19 casos i tot i que la investigació no va poder determinar l'origen amb precisió, la corba epidèmica va ser indicativa de que es tractava d'un brot amb una font única i es va suggerir que el curador / extractor dental podria haver estat el cas índex durant el ritual d'extracció dentària. Va haver-hi quatre cadenes de transmissió, tres de les quals associades al curador. Al Sudan, com a moltes parts de l'Àfrica subsahariana, la pràctica de l'extracció de les dents incisives es fa just després de l'erupció de la dentició permanent i s'associa amb arribada a l'edat adulta, bellesa i identitat tribal, essent necessària per emetre sons linguals específics i consumir textures de determinats aliments. Arran del brot es va fer una campanya d'educació per tal de reduir la prevalença d'aquesta pràctica (Formenty et al., 2010).

La infecció humana s'ha associat al contacte amb animals, però en poblacions en què la convivència i el contacte

amb animals en activitats de caça i de preparació per a consum estan molt relacionades l'exposició a casos humans és difícil d'identificar (McCollum i Damon, 2009).

Novament, entre el 2010 i el 2017 es van notificar brots de verola del mico a la República Democràtica del Congo, constatant-se que si bé la malaltia afectava totes les edats i en diversos àmbits, els menors de 16 anys constituïen la proporció més gran de casos. L'octubre de 2013 es va detectar un brot que va afectar 16 domicilis amb 20 casos confirmats, 19 casos probables i 24 casos sospitosos. Els factors associats a emmalaltir van ser dormir a la mateixa habitació, dormir al mateix llit, beure de la mateixa tassa i menjar del mateix plat. Activitats com fer petons i ajudar a les tasques d'higiene i bugaderia no van mostrar associació amb la malaltia (Nolen et al., 2015).

A la República Centreafricana va ocórrer un brot familiar de 10 casos entre desembre de 2015 i gener de 2016, identificant-se tres modes de transmissió: haver tingut contacte amb un familiar, haver compartit un mitjà de transport aquàtic amb un infectat i haver atès a un malalt en un centre sanitari, i aquest darrer fet va motivar que es fes un avís sobre el risc de brots associats a l'atenció sanitària (Nakoune et al., 2017).

Doshi i col·laboradors van fer un estudi epidemiològic i ecològic d'un brot ocorregut en un poblat de la República Democràtica del Congo entre gener i abril de 2017 en el que es van incloure 43 casos sospitosos i 11 contactes domiciliaris d'aquests casos, així com mostres de 105 animals silvestres. Set dels casos sospitosos van ser casos confirmats (amb detecció de DNA d'orthopoxvirus per PCR), 13 van ser casos probables (nivells elevats d'IgM específica per a orthopoxvirus i clínica compatible) i dos van ser casos possibles (criteri epidemiològic o nivells elevats d'IgM específica per a ortho-



poxvirus i exantema amb febre). Dels 22 casos confirmats, probables o possibles van morir tres (letalitat de 13,6%). No es va aïllar el virus viu en cap dels animals capturats, però les mostres de sèrum de dues rates de Gàmbia (*Cricetomys* spp.) capturades van ser positives per a orthopoxvirus. Encara que no es va detectar virus viable a aquestes rates, no hi ha dades sobre quant de temps és viable el DNA en mostres de teixits. Els resultats d'aquest estudi aniria a favor de la implicació de les rates gegants en la circulació i manteniment del virus de la verola del mico (Doshi et al., 2019).

Un dels brots més grans de verola del mico causat pel clade de l'Àfrica occidental va començar el setembre de 2017 a Nigèria amb 122 casos confirmats o probables i un període d'incubació de 3 a 34 dies. La letalitat va ser del 6% i també es va observar un avortament espontani en una dona amb la malaltia que estava embarassada de 26 setmanes. Vuit pacients havien tingut contacte amb animals: dos amb rosegadors, dos amb un animal salvatge no especificat i quatre amb animals domèstics. L'anàlisi genòmica va suggerir que s'havien produït múltiples introduccions del virus des de reservoris animals i múltiples transmissions de persona a persona (Yinka-Ogunleye et al., 2019). En aquest brot quatre individus que havien viatjat al Regne Unit (dos casos), Israel (un cas) i Singapur (un cas) van ser els primers casos de verola del mico exportats de l'Àfrica, amb un episodi de transmissió nosocomial al Regne Unit. Els resultats de l'estudi genòmic dels virus detectats va suggerir que tots o la majoria dels casos que van exportar el virus procedien d'una mateixa font (Mauldin et al., 2022).

El setembre de 2018 al Regne Unit el virus es va transmetre d'un pacient que havia viatjat recentment a Nigèria a un treballador sanitari. La transmissió probablement es va produ-

ir pel contacte amb la roba de llit. De 134 contactes potencials del treballador sanitari, quatre van resultar malalts. El període de temps transcorregut entre l'exposició i l'administració de la vacuna als contactes va ser de 4 a 14 dies; a més, també es va oferir la vacuna com a profilaxi preexposició. Es va destacar que en centres sanitaris la implementació de mesures sanitàries per a la prevenció o control de la verola del mico havia de fer-se tan aviat com se sospités de la malaltia (Vaughan et al., 2020).

En aquest mateix país el maig de 2021 es va produir una agrupació familiar de tres casos, essent el cas índex un pacient que havia viatjat a Nigèria i que, d'acord amb les mesures per a la contenció de COVID-19, havia estat en aïllament domiciliari durant 10 dies quan va arribar al Regne Unit. El cas va presentar símptomes dos dies després d'arribar i el va transmetre a dos familiars, un nen de 18 mesos d'edat i un altre membre de la família que havia tingut cura del nen durant la seva hospitalització (Hobson et al., 2021).

Jaiswal i col·laboradors van fer una revisió sistemàtica sobre simptomatologia de la malaltia que incloïa 10 estudis publicats entre desembre de 2019 i juny de 2022 amb un total de 1.075 pacients i van destacar que hi havia més homes que dones (54,2% vs. 45,5%), que la mitjana d'edat era de 20 anys i que els símptomes eren exantema (100%), febre (96%), símptomes de les vies respiratòries superiors (97%), cefalea (95%), vòmits (95%), úlceres orals (96%), conjuntivitis (96%) i limfadenopaties (85%). En aquesta revisió es va tenir informació sobre l'evolució de 20 pacients, dels quals un va morir (letalitat del 5%). La transmissió no sexual incloïa contacte amb l'exantema, les úlceres o les crostes dels individus infectats (Jaiswal et al. 2022). Els autors d'aquesta revisió van concloure que el virus de la verola del mico tenia potencial

epidèmic ja que, d'acord amb els models estudiats, el valor del nombre bàsic de reproducció  $R_0$  (xifra mitjana de casos secundaris generats per un cas primari en una població susceptible) era de 2,13 amb uns intervals entre 1,46 i 2,67, valors més petits que els de la verola, però superiors a 1, que seria el valor indicatiu de què podia produir-se una epidèmia (Vaqué 2016; Grant et al., 2020). Per tant, preocupava que persones infectades que viatgessin poguessin ser casos índexs que originessin epidèmies locals.

En una altra revisió sistemàtica sobre els canvis de l'epidemiologia en la verola del mico publicada el febrer de 2022 que inclou 48 articles i 18 informes publicats des de 1980 fins al setembre de 2020, les principals conclusions a què s'arriba són: a) el nombre de casos de verola del mico havia augmentat en aquest període, essent a la República Democràtica del Congo a on més havia augmentat; b) la mediana de l'edat dels casos havia augmentat també, passant de quatre anys a la dècada dels 70 a 21 anys entre 2010 i 2019; c) la letalitat havia estat de 8,7%, amb importants diferències entre clades, ja que a l'Àfrica central era de 10,6% i a l'Àfrica occidental de 3,6%; i d) tots els casos que s'havien presentat fora de l'Àfrica, amb una única excepció de transmissió nosocomial al Regne Unit, van ser el resultat de transmissió confirmada o sospitosa entre animals i humans. El fet que hagués passat de ser una malaltia que afectava principalment a nens a ser una malaltia que afectés principalment a adults joves es relacionaria amb la cessació de la vacunació contra la verola, que proporcionava immunitat creuada contra el virus de la verola del mico (Bunge et al., 2022).

## **El brot multiestat de verola del mico del 2022**

Des del maig de 2022, en què el Regne Unit va informar sobre la identificació de diversos casos de verola del mico sense antecedents de viatge recent a àrees endèmiques o de contacte amb casos notificats prèviament, i fins a 7 de desembre de 2022 s'han notificat un total de 81.358 casos en països no endèmics, dels quals a Espanya corresponen 7.411 casos (9,1% del total), a altres països europeus 17.873 casos (21,9% del total) i a la resta del món 56.074 casos (68,9% del total). A Espanya la incidència acumulada per milió d'habitants ha estat de 156,4 i les deu comunitats que han notificat més casos han estat la Comunitat de Madrid (2.529 casos, que suposa una incidència acumulada de 374,6 per milió d'habitants), Catalunya (2.235 casos, que suposa una incidència acumulada de 287,9 per milió d'habitants), Andalusia (883 casos, que suposa una incidència acumulada de 104,2 per milió d'habitants, Comunitat Valenciana (545 casos, que suposa una incidència acumulada de 107,7 per milió d'habitants), País Basc (245 casos que suposa una incidència acumulada de 110,7 per milió d'habitants), Illes Balears (214 casos, que suposa una incidència acumulada de 182,4 per milió d'habitants), Canàries (176 casos, que suposa una incidència acumulada de 81 per milió d'habitants), Galícia (122 casos, que suposa una incidència acumulada de 45,3 per milió d'habitants), Castellà i Lleó (85 casos, que suposa una incidència acumulada de 35,7 per milió d'habitants) i Regió de Murcia (83 casos, que suposa una incidència acumulada de 54,7 per milió d'habitants). A la resta d'Europa els països amb major nombre de casos han estat França (4.110 casos, que suposa una incidència acumulada de 60,6 per milió d'habitants), Alemanya (3.673 casos, que suposa una incidència acumulada de 43,7 per milió d'habi-

tants), Regne Unit (3.580 casos, que suposa una incidència acumulada de 53,4 per milió d'habitants, Països Baixos (1.251 casos, que suposa una incidència acumulada de 70,7 per milió d'habitants) i Portugal (948 casos, que suposa una incidència acumulada de 91,6 per milió d'habitants).

Segons informa el Centre Europeu per al Control i Prevenció de Malalties (ECDC) la majoria dels casos del brot multiestat de 2022 presenten un espectre de manifestacions clíniques que són més lleus que les observades en els casos de verola del mico ocorreguts en països endèmics (ECDC, juliol 2022). També s'ha vist que freqüentment les lesions dèrmiques han estat asíncrones, oscil·lant entre una o diverses taques agrupades i pàpules umbilicades amb ulceració central i finalment crosta (Antinori et al., 2022). El diagnòstic diferencial s'ha de fer respecte a malalties produïdes per virus DNA i virus RNA que poden causar manifestacions cutànies similars, com ara la varicel·la, l'herpes zòster, l'herpes, la malaltia boca-mà-peu i el *Molluscum contagiosum*, entre d'altres (Farahat et al., 2022).

La primera data d'inici de símptomes dels casos notificats a Europa va ser el 17 d'abril de 2022 i la mediana del període d'incubació ha estat de set dies. La majoria dels casos (39%) tenen entre 31 i 40 anys i el 98% són homes. Dels 10.933 homes dels quals s'ha conegut l'orientació sexual, el 96% es definien com homes que tenen sexe amb homes. Entre els casos dels quals es coneix l'estat d'infecció per VIH, 38% són positius. La majoria dels casos es van presentar amb exantema i símptomes sistèmics com febre, dolor muscular, esgarriances o cefalees. El 6% (757 casos) dels casos han requerit hospitalització; sis casos han requerit admissió a unitats de cures intensives i cinc han mort (tres a Espanya, un a Bèlgica i un a Txèquia). S'han notificat cinc casos d'exposició

ocupacional, dels quals quatre estaven protegits amb equip de protecció individual, però es van exposar a fluids corporals quan recollien les mostres; el cinquè cas no duia equip de protecció individual (Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe, 2022).

A la resta del món els països no endèmics amb major nombre de casos han estat els Estats Units (29.697 casos, que suposa una incidència acumulada de 89,5 per milió d'habitants), Brasil (10.111 casos, que suposa una incidència acumulada de 47,2 per milió d'habitants), Colòmbia (3.880 casos, que suposa una incidència acumulada de 75,7 per milió d'habitants), Perú (3.508 casos, que suposa una incidència acumulada de 105,2 per milió d'habitants) i Mèxic (3.362 casos, que suposa una incidència acumulada de 25,8 per milió d'habitants) (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2022).

Aquestes dades clarament indiquen que Espanya és el país que té la incidència acumulada més alta de tots els països afectats: 1,7 vegades la de Portugal, el següent país europeu amb major incidència acumulada i 1,5 vegades la de Perú, el país no europeu amb major incidència acumulada.

El nombre setmanal de casos notificats va arribar al màxim el juliol i des de llavors s'ha observat una tendència descendent. Probablement, han contribuït a la davallada de casos múltiples factors, incloent-hi els esforços en comunicació del risc i la implicació de la comunitat per afavorir els canvis conductuals, l'increment d'immunitat en la població més afectada degut tant a la immunitat natural com a la vacunació i la disminució en el nombre de grans esdeveniments socials i culturals freqüentats pels principals grups de risc en aquest brot.

Basant-se en la disminució del nombre de noves infeccions, el risc global de la verola del mico es valora com a

moderat per a homes que tenen sexe amb homes i baix per al conjunt de la població. En l'àmbit de la Unió Europea les accions que es consideren prioritàries són les d'alertar als professionals sanitaris i donar suport als serveis de salut sexual perquè continuïn amb la detecció i gestió de casos i rastreig dels contactes, fent especial èmfasi en la importància d'oferir proves per a la detecció d'orthopoxvirus i en la vacunació (ECDC, novembre 2022).

Atesa la limitació de vacunes disponibles, les estratègies per a la vacunació preexposició i postexposició s'han combinat per centrar-se en els individus amb major risc d'exposició i en els contactes estrets dels casos. La vacunació preexposició és prioritària en els gais, bisexuals i altres homes que tenen sexe amb homes que fan profilaxi preexposició per a la infecció per VIH, així com les persones amb risc d'exposició ocupacional. Les intervencions de promoció de la salut i la implicació de la comunitat es consideren, així mateix, crítiques per a l'assoliment d'elevades cobertures de vacunació en els que tenen més risc d'exposició (ECDC, novembre 2022).

Daskalakis i col·laboradors fan esment al fet que tot i que el present brot ha afectat desproporcionadament a homes que tenen sexe amb homes, no hi ha característiques biològiques que augmentin la facilitat per a infectar a aquest col·lectiu i que qualsevol persona pot contreure o transmetre la verola del mico si té contacte físic estret amb lesions d'una persona malalta, si té contacte amb robes contaminades o altres objectes del malalt o si entra en contacte amb les seves gotes respiratòries. Segons aquests autors, molts dels casos inicials es van diagnosticar en homes que tenen sexe amb homes i la vigilància realitzada pot haver augmentat la probabilitat de detectar casos en aquest col·lectiu respecte a altres poblacions (Daskalakis et al., 2022).

Clarament, tot i que la majoria de casos de verola del mico es donen en homes que tenen sexe amb homes, la transmissió no es restringeix a aquesta població. Tutu i col·laboradors descriuen un cas de 10 anys que es va diagnosticar a Holanda el juny de 2022 i, tot que no es van produir casos secundaris, no es va poder trobar una probable font d'infecció (Tutu van Furth et al., 2022).

A més, si la infecció es produeix en una dona embarassada, les conseqüències poden ser especialment greus. En una revisió sistemàtica recent que inclou quatre estudis amb un total de set casos, la infecció pel virus de la verola del mico en embarassades s'associa a avortament, mort fetal intrauterina i transmissió vertical (d'Antonio et al., 2022).

La neteja i desinfecció durant la malaltia pot reduir el grau de contaminació domèstica. Les persones que viuen o visiten la casa d'un cas han d'adoptar precaucions per evitar l'exposició indirecta utilitzant una mascareta que ajusti bé, evitant tocar les superfícies contaminades, mantenint la higiene de mans, evitant compartir estris de menjar, roba, llenceria o tovalloles i seguint les recomanacions per a la desinfecció als domicilis (Pfeiffer et al., 2022).

Si bé els resultats d'un estudi realitzat a Israel mostren una forta correlació entre la quantitat de DNA víric en mostres clíniques i la infectivitat, establint que un valor de Cq (cicle de quantificació) superior o igual a 35 amb 4.300 o menys còpies de DNA per mL prediu una molt pobre o nul·la infectivitat, els estudis quantitius no es fan de forma sistemàtica (Paran et al., 2022).

Malauradament, i malgrat l'elevat nombre de casos que hi havia hagut abans del brot multiestat de 2022 a l'Àfrica, encara no es disposa de cap test serològic específic per al virus de la verola del mico, ja que les proves serològiques perme-



ten identificar només l'exposició a orthopoxvirus en general, essent també positives les persones que han rebut la vacuna antivariolosa (Abbasi, 2022).

Reda i col·laboradors fan una revisió sistemàtica sobre la presència del virus en mostres de semen de pacients diagnosticats de verola del mico i troben que la prevalença és de 72,4% d'un total de 115 pacients en què es va investigar, però destaquen que la infectivitat d'aquestes mostres de semen, tot i que s'exclou la contaminació creuada, encara està per determinar, ja que la informació disponible sobre la replicació viral és insuficient (Reda et al., 2022).

León-Figueroa i col·laboradors també fan una revisió sistemàtica dels estudis publicats fins a agost de 2022 en què es fes referència a la transmissió de la verola del mico per contacte sexual i analitzen 18 estudis, observant que el 69% dels casos tenien alguna infecció de transmissió sexual i que és força freqüent la presència de lesions perianals i genitals, assenyalant que la verola del mico es pot confondre amb algunes infeccions de transmissió sexual que causen exantema com, per exemple, sífilis, infecció per VIH, condiloma acuminat, gonocòccia disseminada o herpes, entre d'altres. Els autors de la revisió conclouen que encara que s'ha detectat DNA del virus de la verola del mico a mostres de semen, la infectivitat d'aquest fluid requereix ser objecte d'investigacions posteriors (León-Figueroa et al., 2022).

Antinori i col·laboradors, en un estudi a Itàlia també troben DNA del virus de la verola del mico en mostres de semen, i assenyalen que molts altres virus que causen virèmia s'han trobat en semen sense que això sigui evidència de què es produeixi transmissió sexual directament mitjançant aquest fluid (Antinori et al., 2022).

Un estudi fet a França en el context del cribratge d'infeccions bacterianes de transmissió sexual documenta resultat de PCR positiu al virus de la verola del mico en mostres ano-rectals en 71% d'homes que tenen sexe amb homes i tenen alguna manifestació clínica d'infecció pel virus de la verola del mico i en 6,5% de mostres corresponents a homes que no tenen cap manifestació clínica (Ferré et al., 2022). De Baetselier i col·laboradors en mostres recollides per a cribratge d'infeccions per clamídia i gonococ en una clínica de salut sexual de Bèlgica, van detectar presència del DNA del virus de la verola del mico en tres mostres ano-rectals (5% del total de mostres analitzades) corresponents a homes que no tenien símptomes. Després de l'examen clínic realitzat entre 21 i 37 dies més tard, aquests homes continuaven asimptomàtics (De Baetselier et al., 2022). Això indica que alguns casos de verola del mico queden sense diagnosticar i suggereix que diagnosticar i aïllar a persones que tenen símptomes no és suficient per contenir el brot i que és necessari intensificar la cerca de casos.

Peirò i col·laboradors en un estudi en pacients atesos a un hospital terciari de Barcelona també detecten DNA del virus de la verola del mico en set de nou (77,7%) mostres de semen, en vuit de 12 (66,6%) mostres de femta i en nou de 12 (75%) mostres d'orina i conclouen que la dinàmica de transmissió del virus, com s'ha fet amb altres virus emergents, requereix un enfocament multidisciplinari que permeti conèixer la freqüència de casos secundaris i asimptomàtics, així com l'impacte de factors socials i conductuals (Peirò-Mestres et al., 2022).

A l'estudi de Suárez i col·laboradors fet a Espanya el juliol de 2022 es van incloure 1.256 casos dels quals el 98,9% eren homes. De 14 dones que es van incloure en l'estudi, set

(50%) havien tingut contacte sexual amb homes, dos (14,3%) amb l'entorn domiciliari de casos confirmats i en les altres cinc dones (35,7%) no es va poder obtenir aquesta informació. Els autors destaquen la dificultat d'identificar els contactes dels casos confirmats perquè els contactes sexuals es realitzen sovint sota l'anonimat de les persones que participen, per la qual cosa es destaca la importància de contactar amb la comunitat LGTBIQ+ (lesbianes, gais, trans, bisexuals, intersexuals, *queers* o persones que no es categoritzen amb les etiquetes tradicionals i altres persones que no s'inclouen en cap dels col·lectius anteriors) per tal d'aconseguir la seva col·laboració (Suárez et al., 2022).

A la comunitat de Madrid, fins al 22 de juny s'havien notificat 508 casos confirmats de verola del mico; la majoria (71,3%) s'havien contagiats en bars i llocs freqüentats per homes que tenen sexe amb homes i el 14,4% havia assistit a un esdeveniment massiu gai que va tenir lloc a Gran Canària del 5 al 15 de maig. Per minimitzar la transmissió es treballa amb el col·lectiu LGTBIQ+ i les associacions relacionades amb l'objectiu d'augmentar la consciència en les persones que tenen més risc i a encoratjar-los a adoptar mesures preventives (Martínez et al., 2022).

Orviz i col·laboradors en un estudi realitzat també a Madrid en un centre de diagnòstic i tractament d'infeccions de transmissió sexual identifiquen que el virus circulant a Espanya es correspon al clade d'Àfrica occidental i observen que és freqüent (25% en aquest estudi) la coinfecció del virus de la verola del mico amb altres infeccions de transmissió sexual. Destaquen que el fet de trobar al semen DNA del virus no implica que la verola del mico sigui una infecció de transmissió sexual, però és important fer estudis en mostres de semen i també en aire exhalat dels infectats per poder determinar la

importància de la transmissió interhumana a través de les relacions sexuals o d'aerosols, entre altres possibles modes de transmissió (Orviz et al., 2022).

Per la seva banda, Tarin-Vicente i col·laboradors en un estudi de pacients que tenien verola del mico confirmada per laboratori atesos a clíniques de salut sexual de Madrid i Barcelona troben una elevada càrrega viral a les lesions faríngies, amb detecció de DNA viral en 70% d'aquestes mostres i conclouen que les mostres faríngies requereixen ser investigades amb més profunditat per veure si la transmissió respiratòria és rellevant i si l'aïllament respiratori als domicilis és necessari (Tarin-Vicente et al., 2022).

Aguilera-Alonso i col·laboradors estudien 16 casos ocorreguts en menors de 18 anys a Espanya, observant que quatre d'aquests casos (25%) tenien menys de quatre anys i que en tres d'ells el contagi s'havia produït per contacte amb els seus pares, mentre que en el quart cas no es va poder identificar el mecanisme de transmissió. Els altres 12 casos eren adolescents i en nou d'ells (75%) el contagi s'havia produït en un centre de tatuatge, probablement mitjançant material contaminat; en els altres tres adolescents la transmissió s'havia produït per contacte sexual. Els autors assenyalen que tot i que en els països no endèmics la gravetat de la malaltia és menor que en els països endèmics, en brots ocorreguts fora de l'Àfrica s'havien presentat casos greus en nens que van presentar encefalitis complicada o abscess retrofaringi i per aquest motiu els nens, els nounats i les embarassades s'han de considerar grups de risc per a complicacions i mort i és necessari mantenir un elevat nivell d'alerta (Aguilera-Alonso et al., 2022).

## **La vacunació, una eina per a la prevenció de la malaltia**

Com s'ha assenyalat anteriorment, el virus de la verola del mico està relacionat amb el virus que causa la verola, per la qual cosa les vacunes contra la verola proporcionen certa protecció creuada. Les dades prèvies de l'Àfrica indiquen que la vacuna de la verola pot tenir una efectivitat del 85% per prevenir la verola del mico i per això es recomana que a les persones que treballen en laboratoris amb orthopoxvirus se'ls ha d'informar del risc d'infectar-se i que la vacuna de la verola confereix protecció.

Històricament, les vacunes de la verola de primera i segona generació s'han utilitzat en l'àmbit poblacional, però aquestes vacunes són reactogèniques i tenen risc de produir efectes adversos greus (UK Health Security Agency, 2022).

Cal recordar que la vacuna clàssica contra la verola ocasionava reaccions adverses freqüents: de cada milió de vacunats, entre cinc i deu presentaven reaccions adverses. Les reaccions adverses més serioses eren l'eczema vaccinatium, la vaccinia progressiva (que només afecta persones immunodeficients) i l'encefalitis. La vaccinia generalitzada que es produeix per disseminació del virus vacunal des del lloc d'administració en persones immunocompetents és una reacció benigna en què apareixen múltiples lesions de sis a nou dies després de la vacunació.

L'encefalopatia i l'encefalitis són les complicacions més greus de la vacunació. La mort es produeix en 10-35% dels casos, normalment en una setmana. Els afectats que sobreviuen poden presentar paràlisi residual o afectació mental. La incidència d'aquestes complicacions fou substancialment més elevada a Europa, on s'utilitzaven soques més reactogèniques, que a Estats Units. Als països europeus es van descriure

freqüències que oscil·laven entre 59 casos per milió (Bavaria) i 401 per milió (Àustria), mentre que al Regne Unit era de 17 per milió. Això va fer que molts països passessin a utilitzar la mateixa soca (soca Lister) que s'utilitzava al Regne Unit per preparar la vacuna i que la incidència de la complicació baixés dràsticament (Kennedy et al., 2018).

Tot i que les dades disponibles indiquen que la incidència de verola del mico va augmentar després de la discontinuació de la vacunació contra la verola, la comissió per a la certificació de l'erradicació de la verola no va recomanar que es continués la vacunació antivariolosa per prevenir la verola del mico en humans.

Alguns autors (Farahat et al., 2022) assenyalen que la ressurgència de verola del mico podia estar associada no només a la pèrdua de la immunitat per haver discontinuat la vacunació sinó també a altres factors com ara la ràpida desforestació que s'ha produït en regions endèmiques.

El 2013 l'Agència Europea del Medicament va autoritzar la vacuna Imvanex®, de la companyia Bavarian Nordic, per a la immunització activa enfront de la verola en persones de 18 o més anys. Es tracta d'una vacuna antivariolosa de tercera generació (la vacuna antivariolosa de segona generació és la vacuna ACAM2000, aprovada als Estats Units per a ús en militars) que conté una forma del virus (virus vaccinia Ankara) que no és replicativa, que no provoca la malaltia i que és més segura que les anteriors vacunes antivarioloses. El virus està atenuat mitjançant múltiples passos en cèl·lules de fibroblasts d'embrió de pollastre i té molt poca capacitat de replicació i de neuropatogenicitat en estudis animals i humans, a la vegada que manté les propietats immunogèniques desitjades, incloent-hi una resposta immunitària demostrable enfront de diversos orthopoxvirus. En models animals dues dosis de la

vacuna proporcionen una eficàcia del 100% enfront d'una exposició letal de virus de la verola del mico aerosol·litzats.

Als Estats Units aquesta vacuna de tercera generació es va autoritzar amb el nom de Jynneos® el 2019, tant per a la prevenció de la verola com per a prevenció de la verola del mico. Tot i que no s'han fet estudis d'eficàcia en humans, es va estudiar en animals l'eficàcia contra la verola del mico, observant-se una eficàcia protectora del 100%. La freqüència d'efectes adversos d'aquesta vacuna de tercera generació al lloc de la injecció no era més gran que amb les vacunes de primera i segona generació, mentre que els efectes adversos greus eren molt menys freqüents (UK Health Security Agency, 2022).

Al brot de verola del mico que es va produir al Regne Unit el 2018 es van vacunar amb Imvanex® cinc contactes comunitaris i 126 sanitaris sense que s'identifiquessin casos secundaris. El 2019, davant d'un cas importat, es van vacunar 17 contactes, entre els quals algun menor de 18 anys, i no es va notificar cap efecte advers (UK Health Security Agency, 2022).

La vacuna no està autoritzada per a ús en embarassades i dones lactants, però no està contraindicada en aquestes poblacions. La informació disponible sobre la verola del mico en embarassades és limitada, però, com s'ha assenyalat, s'han observat complicacions greus al fetus i inclús mort fetal (Mballa et al., 2017) i també que la població infantil i les persones immunodeprimides poden tenir major risc d'infecció greu o pitjor evolució que altres persones. Atés que en persones immunocompromeses que han rebut la vacuna no s'ha observat un increment d'efectes adversos, els *Centers for Disease Control and Prevention*, dels Estats Units i la *United Kingdom Health Security Agency* del Regne Unit recomanen utilitzar la

vacuna en embarassades, nens i persones immunodeprimides després de fer una valoració individual (European Medicines Agency, octubre 2022).

Encara que Imvanex® està autoritzada a la Unió Europea des de juliol de 2022 (European Medicines Agency, juliol 2022), la vacuna no ha estat disponible de manera immediata per poder ser administrada com a mesura de contenció en el brot multiestat de 2022. Per aquest motiu els estats membres de la Unió Europea van acordar la compra de més de 100.000 dosis de la vacuna Jynneos® mitjançant l'Autoritat Europea de Preparació i Resposta davant d'Emergències Sanitàries (*European Health Emergency Preparedness and Response Authority, HERA*) i van concloure que tant Imvanex® com el seu equivalent Jynneos® autoritzat per la *Food and Drug Administration, FDA*, dels Estats Units són vacunes adequades per prevenir la verola del mico.

Per fer front a la situació actual del brot multiestat de la verola del mico sembla més apropiada una estratègia de vacunació dels grups de risc que una vacunació massiva. Calen més estudis que permetin identificar les millors estratègies tant de vacunació com d'altres mesures de contenció de la malaltia en funció de les dades epidemiològiques aportades a partir dels casos notificats (Kwon et al., 2022).

A Espanya, la profilaxi preexposició es recomana a les persones que no hagin patit la malaltia que tenen major risc d'exposició: a) persones que mantenen pràctiques sexuals d'alt risc, fonamentalment, però no exclusivament, persones GBHSH (gais, bisexuals i homes que tenen sexe amb homes); b) persones amb risc ocupacional com ara personal sanitari en consultes especialitzades en atenció a infeccions de transmissió sexual / VIH que atenen a persones amb pràctiques d'alt risc i personal de laboratori que està en contacte amb mostres



potencialment contaminades amb virus de la verola del mico o persones que s'encarreguen de la desinfecció de superfícies en locals específics en què es mantenen relacions sexuals de risc, sempre que no es pugui garantir altres mitjans de protecció com l'ús d'elements de protecció individual adequats. A les recomanacions de vacunació de la Ponència de Programa i Registre de Vacunacions es va recomanar inicialment l'administració d'una sola dosi (a excepció de les persones immunodeprimides) i es contemplava que quan es disposés de més dosis se n'administrés una segona; a l'actualització de recomanacions del 7 de desembre tenint en compte l'evolució decreixent del brot i la previsible major disponibilitat de dosis es recomana que totes les persones completin la pauta de vacunació amb dues dosis separades per un mínim de 28 dies (Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones, agost 2022; Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones, desembre 2022).

Un estudi recentment realitzat a Israel en el que es van vacunar 873 persones amb una sola dosi, l'efectivitat per prevenir la infecció va resultar del 79% (IC95% 24%-94%) (Arbel et al., 2022).

La profilaxi postexposició es recomana per a: a) contactes estrets de casos confirmats amb alt risc de malaltia greu o complicacions (immunodeprimits, incloent-hi infectats per VIH amb  $<200$  cèl/mL, dones embarassades en qualsevol trimestre de gestació i població infantil de qualsevol edat). Encara que no hi dades específiques sobre vacunació en  $<18$  anys i en dones embarassades, la malaltia pot ser més greu i pot causar seqüeles en aquestes persones i es recomana la vacunació després d'haver fet una avaluació individualitzada del risc/benefici; b) personal sanitari que hagi tingut contacte proper (inferior a 1 metre a la mateixa habitació) sense haver utilitzat

equip de protecció individual apropiat o amb incidències en la seva utilització; i c) personal de laboratori que maneja mostres de pacients sospitosos o confirmats de verola del mico que han tingut alguna incidència en l'ús de l'equip de protecció individual.

Com a profilaxi postexposició s'administra una dosi de vacuna en els primers quatre dies després del primer contacte estret, però es pot oferir fins als 14 dies (Keckler et al., 2020).

En persones immunodeprimides tant per a la profilaxi preexposició com per a la profilaxi postexposició cal administrar una segona dosi separada per 28 dies o més de la primera, incloent-hi persones amb infecció per VIH que tenen <200 cèl/mL.

A causa del curt període d'incubació de la malaltia, la vacunació preexposició de les persones que estan a risc seria més efectiva que la postexposició (Tarin-Vicente et al., 2022), fet que també secunden els models matemàtics que contempnen diferents estratègies de vacunació per controlar el brot actual de verola del mico (ECDC, juliol 2022).

Cal considerar igualment el paper que poden tenir els casos de verola del mico que no s'identifiquen, per la qual cosa quan el rastreig dels contactes és poc efectiu la vacunació postexposició seria menys efectiva que la vacunació preexposició (van Dijek et al., 2022).

Com s'ha explicat anteriorment, a l'estudi que van dur a terme Ferré i col·laboradors en el context d'un programa de cribratge de gonococ i clamídia en homes que tenen sexe amb homes es va detectar DNA del virus de la verola del mico en mostres anorectals del 6,5% de persones asimptomàtiques, per la qual cosa els autors suggereixen que la pràctica de vacunar en anell al voltant de casos simptomàtics amb infecció probable o confirmada no serviria, essent molt més apropiada

l'estratègia de vacunar a tots els homes que tenen sexe amb homes amb múltiples parelles (Ferré et al., 2022).

La vacunació serà crucial per al futur control de brots de verola del mico i potencialment d'altres orthopoxvirus emergents o reemergents (Vouga et al., 2022). En una enquesta realitzada als Països Baixos a una cohort de 394 homes que tenen sexe amb homes, gairebé la meitat eren capaços d'auto-diagnosticar-se, 70% tenia intenció de vacunar-se i 44% d'aïllar-se després de ser diagnosticat (Wang et al., 2022). La proporció dels que tenen intenció de vacunar-se és prou elevada, però tractant-se d'un col·lectiu especialment vulnerable i tenint en compte que les mesures no farmacològiques de prevenció són també importants, com hem vist amb la pandèmia de COVID-19, perquè la vacuna no evita el 100% dels casos, la proporció dels que manifesten que s'aïllarien si contrauen la malaltia és un percentatge baix que s'hauria de millorar.

## **La declaració d'Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional**

El 21 de juliol de 2022 es va reunir el Comitè d'Emergències del Reglament Sanitari Internacional per tractar sobre el brot de verola del mico que estava afectant a diversos països. El Comitè es va reunir a porta tancada per determinar si el present brot constituïa o no una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional i en cas afirmatiu, per definir les recomanacions temporals que havia de formular la Secretaria de l'Organització Mundial de la Salut seguint les disposicions del Reglament Sanitari Internacional (WHO, juliol 2022).

En aquesta reunió es va determinar que el brot constituïa una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacio-

nal. Es va assenyalar que tot i que el nombre de casos i països en què hi havia brots de verola del mico havien augmentat respecte a la primera reunió del Comitè que s'havia fet el 23 de juny, les conclusions de l'avaluació del risc continuaven sent les mateixes: el risc era moderat tant a escala mundial com a les sis regions de l'Organització Mundial de la Salut, amb l'excepció de la Regió Europea en què el risc es considerava alt.

Es va destacar que el virus de verola del mico pot afectar a moltes espècies d'animals a la natura com esquirols llissats, esquirols voladors, rates de Gàmbia, lirons i primats no humans i que, tot i que les entitats que conformen l'aliança *One Health* (Organització Mundial de la Salut, Organització de les Nacions Unides per a l'Agricultura i Alimentació i Organització Mundial de Sanitat Animal) no disposen de proves que demostrin la transmissió antropozòtica, no es pot descartar que el virus pugui transmetre's dels éssers humans a altres espècies animals en diferents llocs.

Es va recordar la definició d'Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional que estableix el Reglament Sanitari Internacional: "Un esdevenint extraordinari que constitueix un risc per a la salut pública d'altres estats a causa de la propagació internacional i que podria exigir una resposta internacional coordinada" i, d'acord amb la informació disponible, es va constatar que s'havien produït canvis respecte als elements de reflexió que es tenien a la reunió del Comitè del 23 de juny, ja que havia augmentat el nombre de casos i també el nombre de països que havien notificat un primer cas de verola del mico. A més, s'havia incrementat lleugerament el ritme del creixement global del brot. Pel que fa a les persones afectades, s'havien notificat casos entre els treballadors de

salut, però la major part de la transmissió s'havia produït fora dels entorns sanitaris.

També es va informar que s'havien notificat casos en treballadors sexuals i que s'havia produït certa transmissió, tot i que limitada, a persones vulnerables (embarassades, nens i immunodeprimits), si bé en alguns d'aquests casos no s'havien pogut trobar vincles epidemiològics amb persones infectades. Tot i que es continuava informant que alguns casos experimentaven dolors intensos i que havien sigut necessàries algunes hospitalitzacions per alleujar el dolor o tractar les infeccions secundàries, no s'havien trobat diferències rellevants pel que fa al quadre clínic dels casos respecte a la primera reunió, però s'havien notificat dos ingressos a unitats de cures intensives i cinc defuncions.

Pel que fa als possibles canvis soferts en el genoma víric es va informar que s'estaven estudiant els informes que indiquen que podien haver-se produït modificacions que afectessin les característiques del virus i que, fins llavors, no s'havia notificat la circulació del clade del virus característic d'Àfrica central fora d'aquest territori.

Es va assenyalar que era previsible que es produïssin noves onades de casos a mesura que altres grups poblacionals vulnerables s'exposessin al virus i que no es coneixien per complet les vies de transmissió del brot.

Es va fer referència a allò que havien manifestat representants de la comunitat LGTBIQ+ en diversos països de què és un deure moral utilitzar tots els medis i instruments disponibles per respondre a aquest brot, tenint en compte que als països no africans les persones més afectades són les mateixes que ho van ser a les primeres etapes de la pandèmia de VIH/sida i que era necessari obtenir més proves de l'efectivitat de les me-

surens utilitzades per controlar el brot, tant les farmacològiques com les d'altra índole.

Per tot això es va considerar que el brot de verola del mico del 2022 que afecta diversos països complia els criteris per ser considerat una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional, ja que: a) es tractava d'un esdeveniment extraordinari (no s'havien notificat abans casos no associats amb viatges a àrees endèmiques); b) constituïa un risc per a la salut pública d'altres estats degut a la transmissió internacional de la malaltia; i c) davant del risc que el virus s'establís a escala global resultava essencial una resposta coordinada internacional.

Des de 2009 s'havia declarat una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional en sis situacions: la grip pel nou subtipus de virus A(H1N1) el 2009; la poliomièlitis el 2014; el brot de febre hemorràgica pel virus d'Ebola d'Àfrica occidental el 2013; l'epidèmia de febre vírica de Zika el 2015; l'epidèmia de febre hemorràgica pel virus d'Ebola de Kivu el 2018 i la pandèmia de COVID-19 el 2020.

Els responsables de l'Organització Mundial de la Salut van manifestar que la declaració del brot de la verola del mico com una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional presentava, entre d'altres, els següents avantatges:

1) Permet mantenir un nivell elevat de conscienciació i alerta, fet que pot augmentar la probabilitat d'aturar la transmissió del virus en la població humana.

2) Permet impulsar el compromís amb les activitats de resposta per part dels responsables polítics.

3) Permet augmentar les possibilitats d'obtenir fons per

a les activitats de resposta, la investigació i la reducció de les repercussions socioeconòmiques de la malaltia.

4) Permet potenciar la coordinació internacional de les activitats de resposta, en especial per donar un accés equitatiu a les vacunes i antivírics.

Els membres del Comitè d'Emergències van demanar que les activitats de resposta associades a la declaració d'Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional s'apliquessin respectant els principis establerts de drets humans, inclusió i dignitat de totes les persones i comunitats i el director general va agrair al Comitè d'Emergències per les seves deliberacions i assessorament i va destacar que el Reglament Sanitari Internacional continua essent una eina vital per respondre a la propagació internacional de malalties, si bé aquest procés ha posat de manifest que l'eina s'ha de perfeccionar per millorar la seva eficàcia; també va fer esment a que els estats membres de l'Organització Mundial de la Salut estan considerant introduir esmenes específiques al Reglament Sanitari Internacional, com per exemple, formes de millorar el procés per declarar una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional.

Tot i la declaració d'Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional, s'ha de considerar que es tracta d'un brot que afecta fonamentalment a homes que tenen relacions sexuals amb homes, i especialment a les persones que tenen relacions sexuals amb múltiples persones, la qual cosa significa que és un brot que es pot interrompre adoptant les estratègies adequades en els grups adequats. Per això és essencial que tots els països col·laborin estretament amb les organitzacions de la societat civil i en especial amb les comunitats d'homes

que tenen relacions sexuals amb homes per tal de planificar activitats d'informació i serveis de diagnòstic eficaços que protegeixin la salut, els drets humans i la dignitat de les comunitats afectades, recordant que l'estigmatització i la discriminació poden ser tan perilloses com qualsevol virus.

Diversos autors han assenyalat que el brot multiestat de la verola del mico, que afectava ja a més de 70 països de les regions de l'Organització Mundial de la Salut quan es va declarar l'Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional, constituïa clarament un risc de salut pública per a altres estats mitjançant la transmissió internacional de la malaltia i que, atès el ritme amb què els casos s'estaven detectant i el risc creixent que la verola del mico es convertís en una malaltia que afectés globalment i que augmentés l'afectació de poblacions vulnerables com nens i dones embarassades, era essencial la resposta de declaració d'emergència i que amb la mesura es facilita la cooperació entre països i es millora l'accés universal a les eines que tenim per fer-hi front (Nuzzo et al., 2022; Vouga et al., 2022).

## **Lliçons apreses i reflexions sobre els reptes que ens planteja la malaltia**

L'epidemiologia de la verola del mico que coneixem està basada fonamentalment en estudis realitzats al final de la campanya per a l'erradicació de la verola, però ara que ja no es vacuna contra la verola i que ha disminuït la immunitat de grup calen nous estudis. A partir de la informació disponible dels brots de verola del mico ocorreguts en diferents països i dels estudis realitzats arran del brot multiestat de 2022 en països no endèmics es plantegen diversos aspectes per a la reflexió:



- La verola del mico és una amenaça emergent global (Adler et al., 2022), que és capaç de transmetre's traspasant les fronteres dels països i mantenint una transmissió autòctona. El brot de 2003 als Estats Units havia demostrat el potencial de la verola del mico com a amenaça per a la salut pública fora d'àrees enzoòtiques i en alguna de les importacions que es van produir al Regne Unit (Kennedy et al., 2018) ja s'havia evidenciat la infecció de personal sanitari. La possibilitat de transmissió entre humans ha de ser una preocupació no només per als convivents, sinó també per als professionals de salut que proporcionen cura als individus malalts.

- La globalització significa que no es poden ignorar agents infecciosos que es pensava que estaven restringits a determinades àrees. S'ha de millorar la vigilància per reduir la transmissió i augmentar el coneixement sobre la càrrega de la malaltia. El component selvàtic que hi ha al cycle de la malaltia indica que la seva erradicació no és possible (Brown i Leggat, 2016) i que, per tant, la prevenció és fonamental.

- D'acord amb models estadístics realitzats amb dades del brot multiestat de 2022 el valor de  $R_0$  estimat (casos secundaris generats per un cas primari en una població susceptible) suggeria que el brot continuaria (Guo et al., 2022). És molt important monitorar la dinàmica de la transmissió tant en col·lectius de risc com en la població general per poder avaluar adequadament la situació en cada moment i poder mitigar el risc epidèmic.

- La magnitud del brot de verola del mico el 2022 i la seva extensió fora d'Àfrica ha sobrepassat la de qualsevol brot precedent (Poland et al, 2022.). No es coneix el paper que po-

den tenir les persones infectades de manera asimptomàtica i les que no s'arriben a diagnosticar. Els casos de verola del mico no diagnosticats també s'han de tenir en compte quan es determinen les estratègies de vacunació preexposició i postexposició dels individus amb risc més elevat d'infecció.

- Els treballadors sanitaris i els individus a risc d'infectar-se han d'estar alerta perquè els símptomes de verola del mico poden sobreposar-se amb els d'altres malalties, en particular amb les infeccions de transmissió sexual (Català et al., 2022; León Figueroa et al., 2022 ). Més enllà de la recomanació de què els contactes estrets es vigilin per detectar l'aparició de símptomes i el consell d'abstenir-se de tenir relacions sexuals per un període de 21 dies, les dades disponibles suggereixen que en absència de símptomes pot ser necessari fer la prova per detectar el virus de la verola del mico al final del període de 21 dies i les poblacions d'alt risc han de tenir-hi accés.

- Als Estats Units més del 80% dels casos diagnosticats fins a l'octubre de 2022 tenien infecció per VIH, la majoria de pacients eren de raça negra i gairebé la quarta part eren persones sense sostre (Miller et al., 2022), dades que reflecteixen iniquitats i que assenyalen que els serveis de salut pública haurien de fer esforços per contactar amb totes les persones que tenen infecció per VIH i proposar-los la vacunació, el diagnòstic i el tractament. Tanmateix, hauríem d'aprendre de l'experiència negativa de com es va enfocar la detecció de la infecció pel VIH en els seus inicis (Daskalakis et al., 2022) ja que focalitzar-se exclusivament en una determinada població quan una infecció està emergint pot estigmatitzar i disminuir les possibilitats de detectar la infecció en altres poblacions.

- L'increment dels contactes d'humans amb reservoris del virus de la verola del mico facilitada pel comerç, la desforestació, les condicions en què es desenvolupa la cria d'animals i el canvi climàtic (Yinka-Ogunleye et al., 2019) són factors contribuents a la reemergència de la malaltia a països africans.

- La pèrdua d'immunitat a la població, associada a la discontinuació de la vacunació contra la verola, suposa una oportunitat per al ressorgiment de la verola del mico (Bunge et al., 2022). Això s'ha demostrat per l'augment de la mediana d'edat dels individus que contreen la malaltia i per la reemergència de brots en alguns països després d'una absència de diverses dècades.

- Ens queden sense contestar moltes preguntes que epidemiòlegs, clínics i investigadors bàsics haurien de treballar conjuntament. Tanmateix, aquesta malaltia pot contenir-se en múltiples aspectes, prioritzant les poblacions amb alt risc i augmentant els recursos per al control, la investigació i el desenvolupament en els països africans (Farahat et al., 2022). Seria convenient que les experiències amb les eines que s'han utilitzat per al control de la COVID-19 (Simpson et al., 2022) es fessin servir també per a la vigilància i control de la verola del mico.

- És important fer vigilància genòmica del virus per identificar la seva evolució, ja que no es pot descartar que es produeixin fenòmens d'adaptació o de recombinació (Shchelkunov et al., 2001). La informació sobre la verola del mico és encara insuficient i necessitem més informació sobre la transmissió del virus. Calen esforços multidisciplinaris per

augmentar la preparació de salut pública, especialment en països amb baixos ingressos.

- El virus de la verola del mico es manté en animals salvatges i ocasionalment salta per afectar els humans. Un pas crític per prevenir futures emergències i la transmissió de la malaltia serà tenir una millor comprensió de les principals fonts i modes de transmissió de la malaltia en les relacions entre els humans i l'ecosistema animal. Iniciatives de recerca intersectorial que es facin amb l'enfocament *One Health* (Reynolds et al., 2019; Chauchan et al., 2020) abans, durant i després dels casos i brots de verola del mico seran la clau per generar noves llums i hipòtesis per al desenvolupament d'instruments que permetin monitorar i predir els riscos de la verola del mico.

- Tot i que, a diferència del SARS-CoV-2, el virus que ocasiona la verola del mico és un virus DNA que té menys potencial per mutar que els virus RNA i que no es té evidència que es transmeti per aerosols (Kozlov, 2022), la importància que té la verola del mico per a la salut pública no s'ha de subestimar. La vigilància i detecció de casos, l'estudi genòmic dels virus circulants i l'estudi dels reservoris animals constitueixen eines essencials per entendre l'epidemiologia canviant de la malaltia i juntament amb l'avaluació de les estratègies de vacunació adoptades en un context de col·laboració internacional ens ajudaran a fer front a futures reemergències de la verola del mico però també d'altres malalties transmissibles d'origen animal.

He dit

## **Bibliografia**

- Abbasi J. Reports of asymptomatic monkeypox suggest that, at very least, some infections go unnoticed. *JAMA* 2022; 328: 1023-5.
- Adler, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis* 2022; 22:1153-62.
- Aguilera-Alonso D, Alonso-Cadenas JA, García L, Calvo C. Monkeypox virus infections in children in Spain during the first months of the 2022 outbreak. *Lancet Child Adolesc Health* 2022 6: e22-e23.
- Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi S, Lapini L E, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200421.
- Aplogan A, Mangindula V, Muamba PT, Mwema GN, Okito L, Pebody RG, et al. Human monkeypox-Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996-October 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1168-71.
- Arbel R, Sagy YW, Zucker R, Ariesh NG, Markovits H, Abu-Ahmad W, et al. Effectiveness of a single-dose modified vaccinia Ankara in human monkeypox: an observational study. *Research Square pre-print*, 2022.

- Bremen JG. Monkeypox: an emerging infection for humans? Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. *Emerging Infections*. 4th ed. Washington: American Society for Microbiology Press, 2000, 45-67.
- Brown K, Leggat PA. Human monkeypox: current state of knowledge and implications for the future. *Trop Med Infect Dis* 2016; 1: 8.
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weldenthaler H, Baer LR, Steffen R. The changing epidemiology of human monkeypox- a potential threat? A systematic review. *Plos Negl Trop Dis* 2022; 16: e0010141.
- Català A, Clavo-Escribano P, Riera-Monroig J, Martín-Ezquerria G, Fernández-González P, Revelles-Peñas L, et al. Monkeypox outbreak in Spain: clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases. *Br J Dermatol* 2022; 187: 765-72.
- Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox in Nigeria. Novembre 2021. Disponible a: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/monkeypox-nigeria>
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:642-646.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informe de Situación. Alerta sobre infección de viruela del mono en España y otros países no endémi-

cos. 7 de diciembre 2022. Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/docs/Informe\\_de\\_situacion\\_MPX\\_20221207.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/docs/Informe_de_situacion_MPX_20221207.pdf)

- Chauchan RP, Dessie ZG, Noreddin A, El Zowalaty ME. Systematic review of important viral diseases in Africa in light of the One Health Concept. *Pathogens* 2020; 9: 301.
- D'Antonio F, Pagani G, Buca D, Khalil A. Monkeypox infection in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022, 5: 100747.
- Damon IK. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. *Vaccine* 2011; 29S: D54-D59.
- Daskalakis S, McClung RP, Mena L, Mermim J, Centers for Disease Control of Prevention's Monkeypox Response Team, et al. Monkeypox: avoiding the mistakes of past infectious diseases epidemics. *Ann Intern Med* 2022; 175: 1177-8.
- De Baetselier I, Van Dijck C, Kenyon C, Coppens J, Michiels J, de Block T, et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. *Nat Med* 2022; 28: 2288-92.
- Doshi RH, Guagliardo SAJ, Doty JB, Babeux AD, Matheny A, Burgado J, et al. Epidemiologic and ecologic investigations of monkeypox, Likouala Department, Re-

public of the Congo, 2017. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 273-81.

- ECDC. Communicable Disease Threats Report. Week 45, 6-12 November 2022. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-Week-45-public.pdf>
- ECDC. Monkeypox multi-country outbreaks - first update. Juliol 2022. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-multi-country-outbreak-first-update>
- European Medicines Agency. Ficha técnica IMVANEX. Octubre 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>
- European Medicines Agency. EMA recommends approval of Imvanex for the prevention of monkeypox disease. Juliol 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>
- Farahat RA, Sah R, El-Sakka AA, Benmelouka AY, Kundu M, Labieb F, et al. Human monkeypox disease. *Infez Med* 2022; 30: 372-91.
- Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication, World Health Organization, 1988.



- Ferré VM, Bachelard A, Zaidi M, Armand-Lefevre L, Descamps D, Ghosn J. Detection of monkeypox virus in anorectal swabs from asymptomatic men who have sex with men in a sexually transmitted infection screening program in Paris, France. *Ann Intern Med* 2022; 175: 1491-2.
- Formenty P, Munstair MO, Damon I, Chowdhary V, Opoaka ML, Monimart C, et al. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1539-45.
- Grant R, Nguyen L-B L, Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. *Bull World Health Organ* 2020; 98: 638-40.
- Guo Z, Zhao S, Sun S, he D, Chong KC, Yeoh EK. Estimation of the serial interval of monkeypox during the early outbreak in 2022. *J Med Virol* 2022; e28248.
- Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 21st ed. Washington: American Public Health Association, 2022, 584-9.
- Heymann DL, Szczenowski M, Esteves K. Re-emergence on monkeypox in Africa: a review of the past six years. *Br Med Bull* 1998; 54: 693-702.
- Hobson G, Adamson J, Adler H, Firth R, Guld S, Houlihan C, et al. Family cluster of three cases of monkey imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021. *Euro Surveill* 2021; 26: 2100745.

- Huhn GD, Bauer AM, Graham MB, Sejvar J, Likos A, Damon IK. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1742-41.
- Hutin YJF, Williams RJ, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996-1997. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 434-8.
- Jaiswal V, Nain P, Mukherjee D, Joshi A, Savaliya Mishak A, et al. Symptomatology, prognosis, and clinical findings of Monkeypox infected patients during COVID-19 era: a systematic review. *Immun Inflamm Dis* 2022; 10: e722.
- Jezek Z, Fenner F. Human monkeypox. *Monogr Virol* 1988; 17: 1-140.
- Jezek Z, Marennikova SS, Mutumbo M, Nakano JH, Paluku K, Szcniowski M. Human monkeypox: a study of 2510 contacts of 214 patients. *J Infect Dis* 1986; 154: 551-5.
- Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin, 9 novembre 2022. Disponible a: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/joint-ecdc-who-regional-office-for-europe-monkeypox-surveillance-bulletin--09-november-2022>
- Keckler MS, Salzer JS, Patel N, Townsend MB, Nakazawa YJ, Dotty JB, et al. IMVNUME® and ACAM2000® provide different protections against disease when admi-

- nistered postexposure in an intranasal monkeypox challenge prairie dog model. *Vaccines* 2020; 8: 396.
- Kennedy RB, Lane JM, Henderson DA, Poland GA. Smallpox and vaccinia. A: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 1001-30.
  - Khodacevich L, Jezek Z, Messinger D. Monkeypox virus: ecology and public health significance. *Bull World Health Organ* 1988; 66: 747-52.
  - Kozlov M. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. *Nature* 2022; 606: 15-6.
  - Kwon SL, Ban S, Shin J, Bae H, Park H, Kwon G-Y. Monkeypox vaccination in the Republic of Korea: identifying the high-risk target group. *J Korean Med Sci* 2022; 37: e239.
  - Learned LA, Reynolds MG, Wassa DW, Li Y, Olson VA, Karem K, et al. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 428-34.
  - León-Figueroa DA, Barboza JJ, Garcia-Vasquez EA, Bonilla-Akldana DK, Diaz-Torres M, Saldaña-Cumpa HM, et al. Epidemiological situation of monkeypox transmission by possible sexual contact: a systematic review. *Trop Med Infect Dis* 2022; 7: 267.
  - Martínez JI, Gil E, Jimenez S, Martín F, Nieto A, Sánchez J, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men

who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200471.

- Mauldin MR, McCollum AM, Nakazawa YJ, Mandra A, Whitehouse ER, Davidson W, et al. Exportation of monkeypox virus from the African continent. *J Infect Dis* 2022; 225: 1367-76.
- Mbala PK, Huggins JW, Riu-Tovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with human monkeypox infection in Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis* 2017; 216: 824-8.
- McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e6-e8.
- Miller MJ, Cash-Goldwasser S, Marx GE, Schrodt C, Kimball A, Padgett, K et al. Severe monkeypox in hospitalized patients-United States, August 10-October 10, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 1412-7.
- Moss B, Smith GL. *Poxviridae: los virus y su replicación*. A: Howley PM, Knipe DM, Bamania BA, Cohen JI, editors. *Fields Virología*. Vol 2. Virus de ADN. 7a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2022: 573-613.
- Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, Janssens Zuniga I, Ven Herp M, et al. A nosocomial outbreak of human monkeypox in the Central Republic. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx168.

- Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D, Monroe B, et al. Introduction of monkeypox into a community and household: risk factors and zoonotic reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg* 2015, 93: 410-5.
- Nuzzo JB, Borio LL, Gostin LO. The WHO declaration of monkeypox as a global public health emergency. *JAMA* 2022; 328: 615-6.
- Orviz E, Negredo A, Ayredi O, Vázquez A, Muñoz-Gómez A, Monzón S, et al. Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): clinical and virological aspects. *J Infect* 2022; 85: 412-7.
- Paran N, Yahalom-Ronen Y, Shifman O, Lazar S, Ben-Ami R, Yakubovsky M, et al. Monkeypox DNA levels correlate with virus infectivity in clinical samples, Israel 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200636.
- Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos MA, Vilella A, Navarro M, et al. Frequent detection of monkeypoxvirus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200503.
- Petersen BW, Damon IK. Orthopoxviruses vaccinia (smallpox vaccine), variola (smallpox), monkeypox, and cowpox. A: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020: 1809-17.

- Pfeiffer JA, Collingwood A, Rider LE, Minhaj FS, Matheny AM, Kling C, et al. High-contact object and surface contamination in a household of persons with monkeypox virus infection -Utah, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 1092-4.
- Poland GA, Kennedy RB, Tosh PK. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: e349-e358.
- Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono, 22 d'agost de 2022. Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia\\_vacunacion\\_Monkeypox\\_trasCSP.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia_vacunacion_Monkeypox_trasCSP.pdf)
- Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de las recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono, 7 de diciembre de 2022. Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia\\_vacunacion\\_Monkeypox\\_07122022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia_vacunacion_Monkeypox_07122022.pdf)
- Reda A, Abdelaal A, Brakat AM, Lashin BI, Abouelkheir M, Abdelazeem B, et al. Monkeypox viral detection in semen specimens of confirmed cases: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022; 22: e28250.
- Reynolds MG, Doty JB, McCollum AM, Olson VA, Nakazawa Y. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to ex-

pand the concept and practice of One Health. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 17: 129-39.

- Satheshkumar PS, Damon IK. Poxvirus. A: Howley PM, Knipe DM, Damania BA, Cohen JI. *Fields Virology*. Vol 2. *Virus de ADN*. 7a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2022: 614-40.
- Shchelkunov SN, Totmenin AV, Babkin IV, Safronov PF, Ryazankina OI, Petrov NA, et al. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett* 2001; 509: 66-70.
- Simpson LA, MacDonald K, Searle EF, Shearer JA, Dimitriov D, Foley D, et al. Development and deployment of tools for rapid response notification of monkeypox exposure, exposure risk assessment and stratification, and symptom monitoring. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022; 43: 963-7.
- Suárez B, Guzman BR, Díaz A, Sanchez-Seco MP, del Amo J, Aginagalde AH, et al. Epidemiologic features and control measures during monkeypox outbreak, Spain, June 2022. *Emerg Infect Dis* 2022; 28: 1847-51.
- Tarin-Vicente E, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Anton A, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2022; 400: 661-9.

- Tutu van Furth AM, van der Kuip M, van Els AL, Fievez LCR, van Rijckevorsel GGC, van den Ouden A, et al. Paediatric monkeypox patient with unknown source of infection, the Netherlands, June 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200552.
- UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident. June 2022. Disponible a: <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-vaccination#full-publication-update-history>
- Van Dijck C, Hens N, Kenyon C, Tsoumanis A. The roles of unrecognized monkeypox cases, contact isolation and vaccination in determining epidemic size in Belgium. A modelling study. *Clin Infect Dis* 2022; *ciac* 723.
- Vaqué J. Epidemiología general de las enfermedades transmisibles. A: Fernández-Crehuer J, Gestal JJ, Delgado M, Bolumar F, Herruzo R, Serra L, Rodríguez F, directors. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 12a ed. Barcelona: Elsevier Mason, 2016: 495-514.
- Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human -to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 782-5.
- Vouga M, Nielsen-Saines K, Dashraat P, Baud D. The monkeypox outbreak: risk to children and pregnant women. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6: 751-3.



- Wang H, d'Abrey de Paulo KJI, Gützw T, Zimmerman HM, Jonas KJ. Monkeypox self-diagnosis abilities, determinants of vaccination and self-isolation intention after diagnosis among MSM, the Netherlands, July 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200603.
- World Health Organization. WHO Director-General declares the ongoing monkeypox outbreak a Public health Emergency of International Concern. Juliol 2022. Disponible a: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>
- World Health Organization. Monkeypox. Maig 2022. Disponible a: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
- Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 872-9.





