

La viruela de mono. ¿Una zoonosis emergente?

Monkeypox virus. An emergent zoonosis?

Libia Herrero-Uribe¹

Resumen

La viruela de mono es una enfermedad zoonótica propia de roedores y primates no humanos que producen casos esporádicos de monpox, el cual se caracteriza por lesiones exantemáticas en la piel. La viruela del mono es endémica en países del África Central y del Oeste, especialmente en la República Democrática del Congo. En 2003 se detectó por primera vez en el occidente y en el 2022 reaparece en Estados Unidos y otros países del mundo. Aunque cualquier persona que se exponga al virus puede desarrollar la enfermedad, este brote se ha caracterizado por presentar características epidemiológicas distintas ya que los grupos de riesgo más frecuente son los de los hombres que tienen sexo con hombres. Los nuevos brotes de esta enfermedad se han caracterizado por cambios importantes en la presentación clínica ya que el exantema no se presenta generalizado. Por el contrario, ha mostrado muchas variantes como la presentación de lesiones vesiculares únicas en la región genital, lo que hace difícil su diagnóstico clínico. Por ser una enfermedad emergente y presentar cambios en su comportamiento es importante estar consultando las recomendaciones de las organizaciones competentes para el manejo, tratamiento y diagnóstico de esta enfermedad.

Descriptor: Monpox humano, zoonosis, enfermedad emergente, características clínicas -epidemiológicas.

Abstract

Human monkeypox is a rare viral zoonosis endemic to central and western Africa. It was detected for the first time in the western Hemisphere in 2003. Recently it has re-emerged in USA and has spread rapidly to many countries of the world. Even though any person could contract the disease if exposed to it, the populations most vulnerable to the infection are homosexuals, bisexuals and men that have sex with men. The virus produces an exanthem in the skin, which is clinically indistinguishable from other pox-like illnesses, particularly smallpox and chickenpox. Furthermore, clinical findings in recent studies have reported single vesicular lesions in the anogenital areas making the laboratory diagnosis an essential tool to be able to differentiate it from other venereal diseases. Since Human monkeypox is an emergent disease that presents very important epidemiological and clinical features, different from past outbreaks, it is recommended to be in constant communication with the competent health organizations and be aware of changes in case definitions, treatment and diagnostic procedures.


Keywords: Human monkeypox, zoonosis, emergent disease, clinical and epidemiological characteristics.

Fecha de recibido: 26, noviembre, 2022

Fecha de aceptado: 27, diciembre, 2023

Afiliación Institucional:

¹Profesora Emérita, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica, virusfilia@gmail.com

 0009-0005-8124-6030

Abreviaturas:

MPV; viruela de mono.
CDC; Centers for Disease Control and Prevention, por sus siglas en inglés.

HIV; virus de inmunodeficiencia humana.

VZ; Varicela Zoster.

Conflicto de interés: Ninguno.

Fuentes de apoyo: Ninguna.

✉ virusfilia@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

La viruela de mono (MPV) es una enfermedad zoonótica, propia de roedores y primates no humanos, que permiten que el virus se mantenga en forma selvática y que esporádicamente afecte a humanos. El término viruela de mono en realidad no es el nombre adecuado, ya que la evidencia sugiere que su reservorio natural son los roedores y no los monos.¹ Sin embargo, el primer caso reportado de la enfermedad fue en monos. La enfermedad es endémica de ciertas regiones de África y recientemente ha re-emergido en los Estados Unidos, diseminándose rápidamente a otros países del mundo y convirtiéndose en una nueva enfermedad emergente en humanos² (Multi-country monkeypox outbreak: situation update. World Health Organization, June 17, 2022 (<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>)).

En mayo del año 2022, el Departamento de Salud de Massachusetts, anuncia el primer caso de monoxvirus o enfermedad de viruela símica en un residente de los Estados Unidos de América, lo cual hace que el CDC (Centers for Disease Control and Prevention, por sus siglas en inglés), lance un aviso de emergencia a la comunidad mundial sobre la aparición de los primeros casos de esta enfermedad emergente y urge para que se realice vigilancia epidemiológica, exámenes de laboratorio específicos y educación para la población. (Multi-country monkeypox outbreak: situation update. World Health Organization, June 17, 2022 (<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>)).

La viruela de mono es un virus que pertenece al género de los Orthopoxvirus el cual es genéticamente distinto a otros miembros de la familia *Poxviridae* incluyendo los virus variola (viruela), vaccinia, ectromelia, camelpox y cowpox. Se caracterizan por ser virus grandes,³ contienen un ADN de doble banda, tienen una membrana fosfolipídica y son muy estables a la variación antigénica de sus proteínas externas, característica fundamental para el desarrollo de una vacuna eficaz. El MPV tiene varios hospederos al contrario del virus de la viruela que solo infecta al ser humano, lo cual hizo posible su erradicación en 1977 por medio de la vacunación humana global.⁴

Transmisión y sintomatología

El virus se transmite por vía respiratoria, por contacto directo con las lesiones en piel y por fómites contaminados. El período de incubación es de 5 a 21 días y la enfermedad se caracteriza por presentar fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular, cansancio, escalofríos e inflamación de los nódulos linfáticos. De 1 a 3 días de la aparición de los síntomas se inicia el brote cutáneo o exantema que se caracteriza por presentar 4 estadios: macula, pápula, vesícula y pústula, los cuales aparecen simultáneamente y evolucionan los cuatro al mismo tiempo. El exantema se extiende de forma

centrífuga, es decir hacia las extremidades y aparecen en plantas de los pies y palmas de las manos. Esta característica es importante ya que consiste en un diagnóstico diferencial de otras enfermedades exantemáticas. Puede durar hasta 4 semanas y las lesiones son dolorosas y puede ser autolimitante teniendo una mortalidad de 3 al 6%.^{5,6} En el brote global de 2022, las presentaciones clínicas atípicas incluyeron lesiones cutáneas que comenzaban en la región genital, perianal u oral, lesiones localizadas en un sitio anatómico específico, o lesiones en diferentes etapas de progresión en lugares localizados como vesículas y pústulas adyacentes entre sí.⁷

En un estudio publicado en 2022 por Thornhill J.P. y col⁶ se analizaron 580 casos confirmados por MPV en 16 países, demostrando características clínicas y epidemiológicas muy diferentes a las reportadas en brotes de años pasados.^{1,7,8} El 98% de las personas con infección eran homosexuales o bisexuales y el 75% eran blancos. Se determinó que el 41% de las personas eran positivos por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), pero no se encontró ninguna diferencia en la evolución del MPV con respecto al grupo que era HIV negativo, comprobándose que su infección estaba bien controlada.

Lesiones en piel fueron reportadas en el 95% de las personas y se observó que el sitio anatómico más común fue el área anogenital. El tronco, los brazos, las piernas y cara también presentaban lesiones, pero solo el 10% presentaron lesiones en palmas y plantas.^{5,7}

Cincuenta y cuatro personas presentaron solo una lesión ulcerativa en los genitales lo que demuestra que el diagnóstico diferencial es muy difícil utilizando solo las características clínicas. Los signos iniciales y la secuencia de las lesiones cutáneas y sistémicas mostraron grandes variaciones con respecto a brotes anteriores. Las infecciones fueron autolimitantes, leves y solo un total de 70 personas fueron hospitalizadas de las cuales el 5% fueron tratadas con terapia antiviral.^{5,7}

Brotos

El monox fue identificado por primera vez en 1958 en dos colonias de monos confinados para la investigación en el *State Serum Institute* en Copenhague que presentaron lesiones en la piel tipo pox muy parecidas a las que produce la viruela.⁹

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1970 cuando se reportaron casos esporádicos en las áreas de la selva tropical lluviosa de África Central y del Oeste, siendo en la República Democrática del Congo donde se reportaron los brotes más importantes.¹⁰

Existen datos epidemiológicos y clínicos de los diferentes brotes en varios países que difieren en la severidad de la enfermedad y su mortalidad.^{1,7}

así como en la transmisión secundaria, que ha sido determinada mucho más baja que la producida por el virus de la viruela (37 al 88%). Esta observación más la determinación de que el virus no logra mantenerse en los humanos después de cinco generaciones, llevó a la conclusión que no es un problema de salud pública.¹¹ Por lo tanto, el seguimiento y la vigilancia epidemiológica de este virus perdió importancia hasta el 2003 en que el CDC recibió un reporte de pacientes en Estados Unidos que desarrollaron fiebre y un exantema cutáneo luego de estar en contacto con marmotas y otros mamíferos roedores traídos del África. Este brote fue confirmado por métodos de laboratorio y fue detectado y comprobado por primera vez en el hemisferio occidental la presencia de monpox. Ninguno de los casos se debió a una infección secundaria y ninguno resultó en la muerte. Se determinó que la mayoría de los roedores traídos del África como mascotas estaban positivos por el mono-poxvirus. Estos animales fueron distribuidos a Wisconsin, Kansas, Missouri, Illinois, Indiana y Ohio donde se presentaron casos en humanos.⁸

Estudios serológicos han confirmado que varios animales como ratas, ardillas y primates no humanos se infectan naturalmente, demostrado por la presencia de anticuerpos específicos del MPV en algunos mamíferos estudiados en la República Democrática del Congo. En las ardillas (*Funisciurus anerythus*) que viven en zonas agrícolas se encontró un 28% de seropositividad y en otros mamíferos pequeños también se detectaron anticuerpos específicos contra este virus. Sin embargo, se desconoce con certeza cual es el reservorio natural para los humanos.¹²

Si el MPV ha establecido un reservorio enzoótico en Estados Unidos todavía se desconoce, pero sí se ha demostrado que un conejo se infectó con el virus proveniente de una marmota en una clínica veterinaria, lo que demuestra que el virus puede transmitirse naturalmente entre mamíferos. Sin embargo, no se conoce con certeza la distribución de este virus en la naturaleza en Estados Unidos.¹³

El conejo infectado fue el responsable de transmitir el MPV a un humano, lo que obligó al CDC y al Food and Drugs Administration de los EEUU a prohibir la importación de todos los roedores desde África (<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/veterinarian/african-rodent-ban.html#>).

Sin embargo, si el MPV se ha establecido en los roedores norteamericanos, sus implicaciones son muy difíciles de predecir, pero estudios preliminares han sugerido que este virus es incapaz de mantenerse en la población humana.¹¹ Aunque debe ser considerada la coexistencia de altas densidades de poblaciones humanas y animales como ratas, ratones y ardillas, además de las consecuencias potenciales del MPV en personas inmunosuprimidas incluyendo aquellas con el HIV.⁷

En mayo del 2022 aparecen los primeros casos de viruela de mono en los EEUU, extendiéndose el virus a otros países del mundo. En este momento, los datos sugieren que los hombres que tienen sexo con hombres componen la mayor parte de los casos de viruela de mono o símica. Se ha demostrado que el epitelio anorectal y genital muestran una probabilidad más alta de transmitir la infección debido a que las lesiones presentan menos keratinización y menos macrófagos y células dendríticas que son presentadoras de antígenos.¹⁴ Sin embargo, cualquier persona, independientemente de su orientación sexual o identidad de género, que haya tenido contacto personal cercano con alguien que tenga la enfermedad está en riesgo.¹⁵

La pregunta más importante de hacerse es cuales pueden ser las consecuencias futuras de esta enfermedad debido al cambio en sus manifestaciones clínicas en los pacientes.¹⁶

Diagnóstico clínico diferencial

Existen varias enfermedades exantemáticas que pueden confundirse con la enfermedad producida por el MPV, por lo tanto es fundamental la información epidemiológica del paciente para poder situarlo en la zona endémica o identificar contactos con grupos de riesgo (<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/index.html>). El modo de transmisión y la sintomatología que produce el virus de Varicela Zoster (VZ) son muy parecidos al MPV, por lo tanto, es fácil hacer un mal diagnóstico. El VZ también produce un exantema que se caracteriza por presentar máculas-pápulas-vesículas y costras. Sin embargo, los diferentes estadios de VZ no evolucionan al mismo tiempo como en el caso de MPV donde en un mismo momento se pueden encontrar los cuatro estadios presentes,⁷ (Monkeypox: case definitions. UK Health Security Agency, 2022 en <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-case-definitions>).

El síndrome de pie-mano y boca que es producido por un enterovirus también podría confundirse por presentar lesiones exantemáticas, así como otras enfermedades como sífilis, y eczema herpeticum, dermatitis herpetiformes, rickettsialpox y molusco contagioso. Por esta razón es fundamental las pruebas de laboratorio utilizando métodos específicos para realizar un diagnóstico certero.^{12,17} (Monkeypox outbreak toolbox. World Health Organization, 2022 en <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/monkeypox-outbreak-toolbox>)

Diagnóstico

Los casos sospechosos son aquellos que se presentan en personas que se han expuesto a mamíferos pequeños ya sean domésticos o salvajes y personas que hayan tenido

contacto con casos probables o diagnosticados con el virus. El contacto sexual con homosexual y bisexuales se considera un grupo de riesgo importante. Los casos deben ser reportados inmediatamente al Departamento de Salud local, que en el caso de Costa Rica es el INCIENSA, para ser confirmado por medio de técnicas de laboratorio específicas.

Las muestras clínicas que se utilizan son tejidos de la piel, costras, líquido de las vesículas (que contienen cantidades de partículas virales infecciosas), semen y sangre.¹⁷ También se puede tomar una muestra de la base de las vesículas por medio de una torunda estéril. Las muestras clínicas deben ser almacenadas a -20C mientras al ser transportadas al laboratorio.¹⁷

Las técnicas que se utilizan son a) el aislamiento del virus, b) demostración de partículas cuya morfología sea consistente con un poxvirus por medio de microscopía electrónica, c) la demostración del ADN específico del MPV por medio de la técnica de PCR, que es la más utilizada.¹⁷

La serología no es recomendada como técnica diagnóstica por la relación antigénica cercana con otros virus de la familia.³ (Monkeypox outbreak toolbox. World Health Organization, 2022 en <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/monkeypox-outbreak-toolbox>)

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con viruela de mono presentan una enfermedad autolimitada. El tratamiento es sintomático e incluye analgésicos, líquidos y cuidado de las heridas. Los pacientes con enfermedad grave, complicaciones como lesiones hemorrágicas o confluentes, compromiso de mucosas o genitales o cualquier otra que requiere hospitalización deben considerarse candidatos para el tratamiento antiviral. No existe ninguna droga específica contra este virus, pero las drogas antivirales sí tienen actividad contra el virus. El más usado es el tecovirimat que ha sido aprobado por Food and Drugs Administration de los EEUU y está disponible en forma oral e intravenoso a través del CDC.¹⁸ También se pueden usar el cidofovir o brincidofovir (CMX001) y la inmunoglobulina antiviral.¹⁸

Prevención

La vacunación global con la vacuna contra la viruela que llevó a la erradicación del virus de la humanidad⁵ ofrece protección contra la enfermedad símica. Esto explica que el grupo de riesgo de la enfermedad emergente es el de menores de 50 años que no fueron vacunadas. Sin embargo, ante la emergencia de los casos de enfermedad

causada por el MPV en mayo del 2022, varias agencias de los Estados Unidos aprobaron la utilización de dos vacunas para la prevención de esta enfermedad emergente. Existen dos tipos de vacunas, la Jynneos que se administra intradérmica en un esquema de dos dosis con una diferencia de 28 días entre ambas y la ACAM2000, la cual tiene efectos secundarios y contraindicaciones por lo tanto no es tan utilizada. Las recomendaciones y guías para la utilización correcta de estas vacunas pueden ser consultadas en los documentos del CDC *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*.¹⁹

Se ha recomendado aplicar vacunas a aquellas personas en riesgo ocupacional como personal médico, veterinario y personal que cuida de animales que puedan portar el virus.²⁰ Es también importante mantenerse informado, ya que la definición de caso y las recomendaciones para la aplicación de las vacunas varían constantemente debido a la re-emergencia de este virus.

Los pacientes se deben aislar hasta que las lesiones se hayan resuelto y las costras se hayan caído, se debe evitar el contacto físico con personas y animales, no compartir elementos potencialmente contaminados como ropa, utensilios y limpiar y desinfectar las superficies u objetos. Usar barbijo en el caso de contacto cercano.

Bioterrorismo

El virus de la viruela es uno de los agentes más temidos que pueda ser utilizado en el bioterrorismo por su alta tasa de mortalidad y fácil modo transmisión, la que involucra el sistema respiratorio, el contacto directo con lesiones de la piel y fómites contaminados con el virus. Su alta transmisibilidad en humanos (37% - 88%) lo convierten en un arma letal, sobre todo para las generaciones más jóvenes que no fueron vacunadas en el pasado. Esto explica que la población en riesgo del monox humano son personas menores de 50 años. Su alta mortalidad pone en evidencia su lugar en la historia como uno de los agentes infecciosos más letales que ha arrasado con poblaciones enteras.

La preocupación que el MPV tenga la potencialidad de ser empleado como arma terrorista ha variado a través de los tiempos. Sin embargo, estudios realizados demuestran que su virulencia y transmisibilidad son bajas, es una enfermedad generalmente autolimitante y de mortalidad muy baja, el virus no muestra gran variación genética y su prevalencia en poblaciones humanas no se ha evidenciado.

Estudios comparativos entre el genoma del virus de la viruela y el MPV han demostrado que son diferentes especies ya que evolucionaron de ancestros independientes, por lo tanto, no hay peligro que uno se convierta en el otro.²¹

Por lo tanto, al momento no se considera como un virus de alto riesgo para la población mundial, sin embargo, la vigilancia epidemiológica, así como estudios de investigación en la biología y ecología del virus en la áreas endémicas y no endémicas es fundamental para lograr así la prevención y manejo en caso de otro brote.²²

Datos globales

Los datos al 23 de noviembre del 2022 se han diagnosticado 80.850 casos en el mundo con una mortalidad muy baja. (Monkeypox outbreak global map. World Health Organization, 2022 (<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>)).

En Costa Rica se han confirmado al menos 23 casos de monopox humano y la mayoría de personas que presentan la enfermedad son hombres de 25 a 51 años. (Ministerio de Salud de Costa Rica. Dirección de Vigilancia de la Salud. Boletín Epidemiológico No.44. 2022. Semana Epidemiológica 46).

Referencias

- Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. 2004; Lancet Infect Dis. 2004 Jan;4:15-25.
- Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, Peterson BW, Reynolds MG, Briand S, *et al.* Emergence of monkeypox – West and Central Africa, 1970–2017. 2018; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67:306-310.
- Damon IK. In: *Fields virology*. Knipe DM, Howley PM, editors. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; Philadelphia, PA: 2013. Poxviruses; pp. 2160–2184.
- Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, *et al.* Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. 2022. Lancet Infect Dis 22:1153-1162.
- Dan Liu, Yuan Chi, Peige Song, Xiantao Zeng, Liang Du, Yaolong Chen, *et al.* Risk factors, clinical manifestation, precaution, and management of monkeypox. J Evid Based Med 2022; 15:183-186. doi: [10.1111/jebm.12490](https://doi.org/10.1111/jebm.12490)
- Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, *et al.* Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries. N Engl J Med 2022;387:679-691. doi: [10.1056/NEJMoa2207323](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207323)
- Multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, and Wisconsin. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52:537–540.
- von Magnus P, Anderson EK, Petersen KB, Birch-Anderson A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. Acta Pathol Microbiol Scand. 1959;46:156–176.
- Marennikova SS, Seluhina EM, Mal'ceva NN, Cimiskjan KL, Macevic GR. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. Bull World Health Organ. 1972;46:599–611.
- Jezeq Z, Arita I, Mutombo M, Dunn C, Nakano JH, Szczeniowski M. Four generations of probable person-to-person transmission of human monkeypox. Am J Epidemiol. 1986;123:1004–1012
- Khodakevich L, Jezeq Z, Messinger D. Monkeypox virus: ecology and public health significance. Bull World Health Organ. 1988;66:747–752.
- Larkin M. Monkeypox spreads as US public-health system plays catch-up. Lancet Infect Dis. 2003;3:461. doi: [10.1016/s1473-3099\(03\)00713-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00713-8)
- Raccagni AR, Candela C, Mileto D, Canetti D, Bruzzesi, E Rizzo A, *et al.* Infection among men who have sex with men: PCR testing on seminal fluids. J Infect 2022;85:573-607. doi: [10.1016/j.jinf.2022.07.02](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.07.02)
- Jezeq Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. J Infect Dis. 1987;156:293–298. doi: [10.1093/infdis/156.2.293](https://doi.org/10.1093/infdis/156.2.293)
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, *et al.* The changing epidemiology of human monkeypox – a potential threat? A systematic review. PLoS Negl Trop Dis 2022;16:e0010141. doi: [10.1371/journal.pntd.0010141](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141)
- Breman JG. Monkeypox: an Emerging Infection for Humans? W Michael Scheld, WA Craig, JM Hughes, eds., Emerging Infections 4. ASM Press; 2014: 45-67. doi:[10.1128/9781555816971.ch5](https://doi.org/10.1128/9781555816971.ch5)
- Peiro-Mestres A, Fuertes I, Camprubi-Ferrer D, Marcos MA, Vilella A, Navarro M, *et al.* Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. Eurosurveillance. 2022;27:2200503. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503)
- Grosenbach DW, Honneychuch K, Rose EA, Chinsangarm J, Frimm A, Marti B, *et al.* Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. N Engl J Med. 2018;379:44-53.
- Choong See K. Vaccination for Monkeypox Virus Infection in Humans: A Review of Key Considerations. Vaccines. 2022;10:1342-1354. [10.3390/vaccines10081342](https://doi.org/10.3390/vaccines10081342)
- Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchlinsky MJ, *et al.* Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2022; 71:734–742.
- Douglass N, Dumbell K. Independent evolution of monkeypox and variola viruses. J Virol. 1992;66:7565–7567. doi: [10.1128/jvi.66.12.7565-7567.1992](https://doi.org/10.1128/jvi.66.12.7565-7567.1992)
- Adnan N, ul Haq Z, Malik A, Mehmood A, Ishag U, Faraz, M *et al.* A Human Monkeypox virus: An updated review. Medicine (Baltimore).2022;101:e3040.doi: [10.1097/MD.00000000000030406](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030406)