

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA VIRUELA SÍMICA

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Revisión rápida, noviembre 8 del 2022

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Opciones terapéuticas para la viruela símica: síntesis de evidencia. Revisión rápida, noviembre del 2022

OPS/IMS/EIH/Monkeypox/22-0034

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización. Opciones terapéuticas para la viruela símica: síntesis de evidencia. Revisión rápida, septiembre del 2022

Esta publicación incluye los resultados de una revisión sistemática rápida de la investigación disponible. La información incluida en esta revisión refleja la evidencia hasta la fecha de publicación. En reconocimiento del hecho de que existen numerosos estudios en curso, la Organización Panamericana de la Salud actualizará periódicamente esta revisión y las recomendaciones correspondientes a medida que se disponga de evidencia nueva.

Índice

Resumen.....	5
Contexto	5
Hallazgos clave.....	12
Conclusiones.....	14
Revisión sistemática de las opciones terapéuticas para la viruela símica.....	15
Contexto	15
Potenciales opciones terapéuticas.....	16
Métodos	18
Estrategia de búsqueda.....	18
Selección de estudios.....	19
Criterios de inclusión.....	19
Síntesis viva de la evidencia	21
Resultados	22
Estudios identificados o incluidos	22
Riesgo de sesgo	23
Hallazgos principales.....	24
Tecovirimat.....	24
Brincidofovir.....	24
Descripción completa de los estudios incluidos	25
Conclusiones	33
Referencias.....	34
Anexo 1. Términos de búsqueda.....	36
Anexo 2. Diagramas de bosque.....	37
Anexo 3. Resumen de los hallazgos	38

Resumen

Contexto

La viruela símica se manifiesta con erupción o lesiones cutáneas que suelen concentrarse en la cara, las palmas y las plantas. Es una zoonosis viral causada por el virus de la viruela símica, que pertenece al género *Orthopoxvirus*, el mismo que incluye al virus variola (causante de la viruela).

Los datos y los resultados de investigación generados durante una emergencia para la salud pública como la viruela símica deben sintetizarse, evaluarse e interpretarse con rapidez para que el personal de salud, los tomadores de decisiones y otros actores clave dispongan de evidencia para apoyar las decisiones en la práctica clínica y el diseño de políticas de salud, incluido el manejo clínico de las personas, el acceso a intervenciones terapéuticas y el refuerzo de las cadenas de suministro. Además, obtener una respuesta rápida a la pregunta de si una intervención en particular es segura y eficaz puede apoyar a los investigadores involucrados en los ensayos clínicos en curso a cambiar el enfoque y orientarse hacia alternativas más prometedoras.

La guía de respuesta rápida¹ publicada en junio del 2022 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el uso de antivirales para el manejo de pacientes con viruela símica recomienda utilizarlos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que recopilen datos clínicos y resultados estandarizados para aumentar con rapidez la generación de evidencia sobre la seguridad y eficacia. Cuando esto no es posible, la OMS recomienda el uso excepcional de los fármacos antivirales en el marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales (MEURI, por su sigla en inglés),² que es el marco ético para el uso de emergencia, fuera de una investigación, de una intervención

¹ Organización Mundial de la Salud. Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>.

² Organización Panamericana de la Salud. Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56104>.

cuya seguridad y eficacia no han sido probadas. Este marco ético puede corresponder a distintas categorías regulatorias según el contexto de cada país, o puede ser necesario modificar las categorías regulatorias existentes con el fin de aplicarlo (recuadro R1).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) sintetiza y actualiza de forma periódica la evidencia sobre posibles opciones terapéuticas para la prevención y el manejo de la viruela símica. Con el objetivo de mejorar la caracterización clínica de los casos emergentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) preparó una herramienta de recopilación de datos,³ que incluye formularios con los datos mínimos que deberán recopilarse.

³ Organización Mundial de la Salud. Monkeypox outbreak toolbox. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/monkeypox-outbreak-toolbox>.

Recuadro R1. Marco MEURI para el uso ético, en emergencias de salud, de intervenciones no probadas y fuera de una investigación

Los ensayos clínicos aleatorizados son la manera idónea de averiguar si una intervención es segura y eficaz, más aún en una emergencia de salud en la que urge encontrar alternativas terapéuticas. Sin embargo, en las emergencias de salud en las que no hay tratamientos seguros y eficaces se cuestiona el uso, fuera de un ámbito de investigación, de intervenciones que no han sido probadas con miras a un posible beneficio de los pacientes. Si bien las intervenciones que no se han probado como seguras y eficaces normalmente solo se ofrecen en el contexto de investigaciones, con las debidas salvaguardas a las personas que las reciben, en las emergencias este uso excepcional es éticamente aceptable si se cumplen los cuatro criterios de lo que se conoce como el *marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales* (MEURI, por su sigla en inglés).

- 1. Justificación:** si no es posible iniciar un ensayo clínico de inmediato, la evidencia preliminar debe sustentar el uso en la medida en que los beneficios posibles de la intervención superan a los riesgos.
- 2. Supervisión ética y regulatoria:** se debe obtener aprobación previa de un comité de ética de la investigación y de la autoridad regulatoria nacional, y ambos deben monitorear el uso para asegurar que se cumplan los otros criterios éticos.
- 3. Consentimiento informado:** los pacientes deben decidir, de manera voluntaria, si quieren recibir la intervención no probada, a sabiendas de que puede no beneficiarlos e incluso dañarlos.
- 4. Contribución a la generación de evidencia:** se deben recoger los datos cruciales que puedan proporcionar información sobre la seguridad y la eficacia de la intervención, para compartirlas enseguida con las autoridades y la comunidad científica.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática a través de la plataforma Living Overview of Evidence (L-OVE)⁴ para identificar los estudios a incluir. El objetivo fue identificar y evaluar todos los estudios disponibles sobre posibles intervenciones farmacológicas terapéuticas para la viruela símica con diseños que utilizaron al menos un comparador o grupo control. Los grupos de población objetivo incluyeron tanto personas adultas como la población infantil que hubieran estado expuestas al virus o tuvieran un diagnóstico de viruela símica confirmado o sospechoso. Se aplicó una evaluación de riesgo de sesgo a los ECA y los ensayos no aleatorizados (ENA) usando las herramientas ROB2,⁵ ROBINS-I⁶, respectivamente, y RoB-SpeO⁷ para los ENA de una sola rama de intervención. Se utilizará el enfoque GRADE para evaluar la certeza en el cuerpo de evidencia disponible para cada intervención incorporada a la revisión y se elaborarán cuadros con el resumen de los resultados.

Resumen de la evidencia

En los cuadros R1 y R2 se muestran todos los estudios identificados como ECA (cuadro R1) y ENA y estudios observacionales (cuadro R2), se presentan las intervenciones incluidas en la revisión y se indican las medidas de resultado primarias para los desenlaces evaluados y el nivel de certeza de la evidencia. En el cuadro R3 se resume el estado de la evidencia para las cuatro opciones terapéuticas potenciales para el manejo de la viruela símica identificadas en la revisión sistemática.

Cuadro R1. Lista de ensayos aleatorizados controlados de intervenciones para viruela símica con los desenlaces medidos y la certeza (n = 7)

⁴ Plataforma L-OVE. Living Overview of Evidence. Disponible en: <https://iloveevidence.com/>.

⁵ Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>.

⁶ Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>.

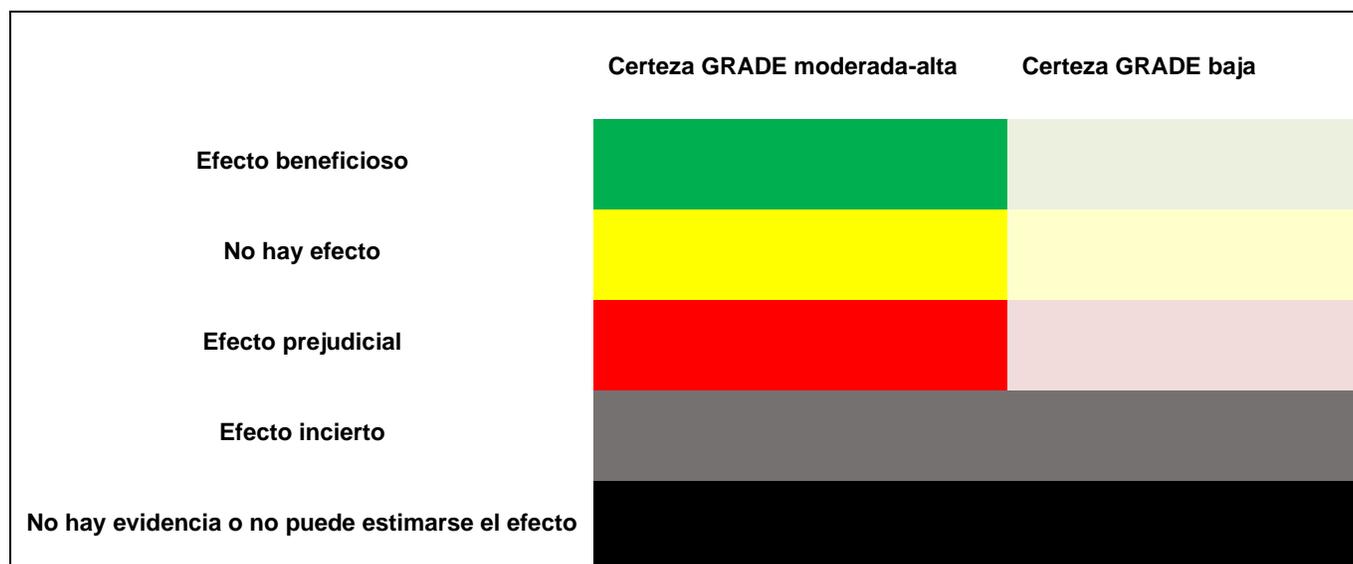
⁷ Pega F, Norris SL, Backes C, Bero LA, Descatha A, Gagliardi D, et al. RoB-SPEO: A tool for assessing risk of bias in studies estimating the prevalence of exposure to occupational risk factors from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. Environ Int. 2020;135:105039.

Intervención	Estudios incluidos con resultados (n = 3)	Estudios registrados (n = 7)	Mortalidad	Prevención de la infección	Mejoría clínica	Eventos adversos graves	Hospitalizaciones	Eventos adversos leves
Tecovirimat	3	6						
Cidofovir	0	0						
Inmunoglobulina intravenosa <i>vaccinia</i>	0	0						
Brincidofovir	0	1						

	Certeza GRADE moderada-alta	Certeza GRADE baja
Efecto beneficioso		
No hay efecto		
Efecto perjudicial		
Efecto incierto		
No hay evidencia o no puede estimarse el efecto		

Cuadro R2. Lista de ensayos no aleatorizados, estudios observacionales^a y protocolos o registros de uso MEURI de intervenciones para viruela símica con los desenlaces medidos y la certeza (n = 5)

Intervención	Estudios incluidos con resultados (n = 3)	Estudios registrados (n = 6)	Mortalidad	Prevención de la infección	Mejoría clínica	Eventos adversos graves	Hospitalizaciones	Eventos adversos leves
Tecovirimat	3	6						
Cidofovir	0	0						
Inmunoglobulina intravenosa <i>vaccinia</i>	0	0						
Brincidofovir	0	0						



Nota: Una mala comprensión del marco MEURI ha llevado en algunos casos a denominar los protocolos que se ofrecen bajo MEURI como estudios observacionales.

MEURI: marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales (por su sigla en inglés).

Cuadro R3. Resumen de hallazgos de las potenciales opciones terapéuticas para la viruela símica (n = 5), 8 de noviembre del 2022

	Intervención	Resumen de hallazgos
1	Tecovirimat	Se encontraron 10 ECA registrados (3 muestran resultados) y 6 ENA (3 muestran resultados) incluidos 3 MEURI. El tecovirimat podría aumentar los eventos adversos leves y no incrementar el riesgo de eventos adversos graves, si bien la certeza en la evidencia es baja por riesgo de sesgo e imprecisión. Los beneficios potenciales son inciertos. Se necesita más información.
2	Brincidofovir	Se encontró 1 ECA que tiene el objetivo de valorar la farmacocinética y la seguridad en personas adultas sanas. Este estudio aún no presenta resultados publicados. Los beneficios y daños potenciales son inciertos. Se necesita más información.
3	Cidofovir	Actividad documentada contra poxvirus en estudios <i>in vitro</i> y en animales. No hay información clínica disponible. Los beneficios y daños potenciales son inciertos. Se necesita más información.
4	Inmunoglobulina vaccinia intravenosa	No hay información clínica disponible. Los beneficios y daños potenciales son inciertos. Se necesita más información.
5	NIOCH-14	No se dispone de información clínica. Los beneficios y daños potenciales son inciertos. Se necesita más información.

Nota: ECA: ensayo clínico aleatorizado; ENA: ensayos no aleatorizados; MEURI: marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales (por su sigla en inglés).

Hallazgos clave

Opciones terapéuticas

- En la actualidad, hay cuatro antivirales (tecovirimat, brincidofovir, cidofovir y NIOCH-14) y la inmunoglobulina vaccinia intravenosa en desarrollo con potencial utilidad para el tratamiento de la viruela símica. Estos posibles tratamientos están destinados a reducir la propagación del virus en el cuerpo, prevenir la progresión y tratar formas graves de la enfermedad.
- El tecovirimat (SIGA[®]) es la única intervención aprobada de manera excepcional para tratar la viruela símica en el marco MEURI, que supone reconocer la ausencia de evidencia específica sobre su seguridad y eficacia. Esta aprobación corresponde a la nomenclatura regulatoria de acceso ampliado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA, por su sigla en inglés),⁸ las provisiones para circunstancias excepcionales que implican un monitoreo continuo de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés)⁹ y la licencia excepcional y temporal (por solo seis meses) de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil.¹⁰
- En relación con el tecovirimat, los ECA que notificaron resultados valoraron parámetros de farmacocinética y seguridad en personas sanas; y los ENA con resultados notificados carecen de grupo de control. A pesar de que los estudios no encontraron un incremento considerable en el número de eventos adversos graves, la relación paciente-eventos resultó insuficiente en el caso de los ECA y no se incluyó un grupo de control en los ENA, por lo que se requiere más evidencia para este

⁸ Administración de Medicamentos y Alimentos. FDA monkeypox response. Silver Spring: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/fda-monkeypox-response>.

⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Tecovirimat SIGA. Amsterdam: EMA; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>.

¹⁰ Globo.com. Anvisa aprova liberação de vacina e medicamento contra varíola dos macacos [Internet]. G1, Globo.com; 26 de agosto del 2022. Disponible en: <https://g1.globo.com/saude/variola-dos-macacos/noticia/2022/08/26/tecovirimat-anvisa-aprova-liberacao-de-medicamento-para-tratar-a-variola-dos-macacos.ghtml>.

desenlace. El tecovirimat podría aumentar los eventos adversos leves, aunque la certeza resultó baja también por imprecisión y riesgo de sesgo, por lo que se requiere más información. Los resultados de los ENA sobre desenlaces importantes como la mortalidad, la resolución de las lesiones y las hospitalizaciones no permiten estimar de forma confiable el efecto del fármaco, ya que no se incluyeron grupos de control.

- Existe un ECA registrado que valora el uso del brincidofovir en personas adultas sanas que aún no presenta resultados.
- La seguridad y la eficacia de los antivirales para el tratamiento de pacientes con viruela símica son aún inciertas, por lo que estas intervenciones no deben usarse fuera de ECA bien diseñados, tal como lo sugieren la OMS y los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC) por su sigla en inglés).
- Con base en la evidencia disponible, existe una justificación excepcional para el uso del tecovirimat en el marco MEURI en las jurisdicciones en las que no fuera posible ofrecer la intervención en el marco de una investigación y mientras se inician los ensayos clínicos.¹¹

¹¹ Organización Panamericana de la Salud. Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56104>.

Conclusiones

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) hace seguimiento en todo momento de la evidencia en relación con cualquier posible intervención terapéutica. A medida que se disponga de nueva evidencia, la OPS la incorporará con rapidez y actualizará sus recomendaciones, sobre todo si dicha evidencia se refiere a grupos en situación de vulnerabilidad como la población infantil, las personas embarazadas o inmunocomprometidos, entre otros.

En relación con el tecovirimat y el brincidofovir, en la actualidad existen registros de estudios de tipo ECA, ENA y estudios observacionales (estudios de una sola rama, registros de acceso ampliado y estudios observacionales) en fase de desarrollo, y solo algunos presentan resultados de seguridad y farmacocinética en personas adultas sanas. La evidencia disponible sugiere que el tecovirimat podría asociarse a un incremento en eventos adversos leves y, si bien no hubo eventos adversos graves en relación con el grupo control, se necesita más evidencia en relación con la seguridad del fármaco. Son necesarios datos nuevos relacionados con otras opciones terapéuticas y desenlaces de importancia desde la perspectiva de los pacientes.

La guía de respuesta rápida publicada en junio del 2022 por la OMS sobre el uso de antivirales para el manejo de pacientes con viruela símica recomienda utilizarlos en ECA que recopilen datos clínicos y resultados estandarizados para aumentar con rapidez la generación de evidencia sobre la seguridad y eficacia. Cuando esto no es posible, los fármacos antivirales pueden utilizarse de manera excepcional en uso MEURI, que es el marco ético para el uso de emergencia, fuera de una investigación, de una intervención cuya seguridad y eficacia no han sido probadas, según el contexto regulatorio de cada país.

Revisión sistemática de las opciones terapéuticas para la viruela símica

Contexto

La viruela símica es una zoonosis viral causada por un virus de la familia poxviridae, del género Ortopoxvirus, el mismo género al que pertenece el virus de la viruela y el virus vaccinia (el virus utilizado en la vacuna contra la viruela) (1).

La viruela símica es una infección viral zoonótica que es endémica en la selva tropical de África central y occidental, y se exporta de forma esporádica a otras regiones. La transmisión de los animales a los seres humanos se produce a través del contacto con tejido animal infectado; por ejemplo, a través de una mordedura o la ingestión de carne infectada. La transmisión de persona a persona ocurre a través del contacto directo con lesiones mucocutáneas y gotitas respiratorias, fómites o por transmisión perinatal (2, 3). Se estima que el período de incubación oscila entre 3 y 20 días. En las personas infectadas, la viruela símica suele presentarse como una enfermedad autolimitada, y la mayoría de los pacientes se recuperan en 2 a 4 semanas, y la manifestación clínica más característica es una erupción similar a la de la viruela. Otros síntomas típicos de la viruela símica son erupción cutánea, fiebre, escalofríos, linfadenopatía, dolor de cabeza, dolor de espalda, mialgia, faringitis, tos, astenia, malestar general, náuseas y vómitos. Es importante diferenciar esta erupción de otras erupciones vesiculares como las causadas por los virus herpes simple, de la varicela y de la viruela (3).

El 13 de mayo del 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó casos nuevos de viruela símica en doce Estados Miembros donde la enfermedad no es endémica; los casos no estaban vinculados a viajes a áreas endémicas. El 23 de julio del mismo año, el director de la OMS declaró esta enfermedad como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Durante este brote de emergencia, algunos pacientes han presentado dolor anorrectal grave e intenso, tenesmo, rectorragia o heces purulentas o sanguinolentas, lesiones perianales y rectales, y proctitis (3).

La viruela símica suele ser autolimitada, pero puede ser grave en algunas personas, como niños, mujeres embarazadas o personas con inmunosupresión debida a otras condiciones de salud. En la mayoría de los casos, causa fiebre y escalofríos, fatiga y dolor de cabeza, músculos y espalda. La viruela símica se caracteriza por erupción o lesiones cutáneas que suelen concentrarse en la cara, las palmas y las plantas, e inflamación de los ganglios linfáticos. Este cuadro puede durar de 2 a 4 semanas. En algunos casos, la viruela símica puede causar efectos duraderos, incluso después de la recuperación, y en una minoría de casos puede incluso ser letal. La tasa de mortalidad varía entre 3,6 % y 10,6 % en algunas regiones de África (4, 5). Por el momento no existe un tratamiento disponible para curar la viruela símica.

Potenciales opciones terapéuticas

En la actualidad, existen cuatro medicamentos antivirales (tecovirimat, brincidofovir, cidofovir y NIOCH-14) y la inmunoglobulina vaccinia intravenosa en desarrollo con potencial para el tratamiento de la viruela símica. Estos fármacos están destinados a reducir la propagación del virus en el cuerpo, prevenir la progresión y tratar formas graves de la enfermedad. Tecovirimat (SIGA[®]) es la única intervención aprobada para el tratamiento de la viruela símica bajo acceso ampliado (que implica un protocolo para la recopilación de datos), por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por su sigla en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil (6-8). El tecovirimat se dirige e inhibe la actividad de la proteína VP37 del ortopoxvirus (codificada y altamente conservada en todos los miembros del género ortopoxvirus) y bloquea su interacción con Rab9 GTPase celular y TIP47, evitando la formación de viriones envueltos capaces de propagarse a otras células.

En el cuadro 1 se muestra un resumen de las características de los fármacos antivirales en estudio y su estado de aprobación regulatoria

Cuadro 1. Mecanismo de acción, estado regulatorio y evidencia clínica del uso de antivirales para el tratamiento de la viruela símica

Nombre	Mecanismo de acción	Estado regulatorio	Observaciones
Tecovirimat	Está dirigido a y actúa en la proteína de membrana VP37 del virus vaccinia, requerido para la producción de las formas extracelulares de los virus. Se propone que este bloqueo de la propagación viral permite el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa para eliminar el virus.	<ul style="list-style-type: none"> Estados Unidos: autorizado desde enero del 2022, en circunstancias excepcionales, para el tratamiento de infecciones asociadas con ortopoxvirus (viruela, viruela símica, viruela vacuna y vaccinia). Desde el 2018 está autorizado para el tratamiento de la viruela, bajo las normas de la FDA para el uso de modelos de animales en seres humanos. Canadá: autorizado. Brasil: ANVISA aprobó su uso de emergencia de forma provisoria. 	La evidencia del efecto antiviral anticipado en los seres humanos proviene de estudios no clínicos realizados <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Los análisis de farmacocinética y farmacodinamia para respaldar el régimen de dosis clínica y los datos de seguridad se derivan de estudios clínicos en individuos sanos.
Brincidofovir	Este conjugado lipídico del cidofovir es un inhibidor de la polimerasa de ADN análogo de nucleótidos de ortopoxvirus.	<ul style="list-style-type: none"> Estados Unidos: la FDA lo aprobó en junio del 2021, bajo las normas regulatorias para animales, para el tratamiento de la enfermedad por viruela en pacientes adultos y niños, incluidos neonatos. Europa: no está aprobado. 	No hay datos disponibles sobre su eficacia clínica. Se realizaron estudios de eficacia en el modelo de viruela del conejo y el modelo de viruela del ratón. El tratamiento temprano (<6 días después de la prueba de provocación) con el brincidofovir dio como resultado una mejora significativa en la supervivencia en relación con la administración del placebo.
Cidofovir	Inhibe la ADN polimerasa.	Estados Unidos y Europa: aprobado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida y función renal normal.	Actividad documentada contra poxvirus en estudios <i>in vitro</i> y en animales. Tiene niveles altos de nefrotoxicidad, que limitan su uso como opción terapéutica de primera línea.

Nota: FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (por su sigla en inglés), ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ADN: ácido desoxirribonucleico.

Métodos

Se utilizó la plataforma Living Overview of Evidence (L-OVE) (9) para identificar estudios e incluirlos en esta revisión. Esta plataforma es un sistema que asigna preguntas de tipo paciente, intervención, comparación y resultado (PICO; por su sigla en inglés) a un repositorio desarrollado por la Fundación Epistemonikos. Este repositorio se actualiza de forma continua a través de búsquedas en múltiples bases de datos electrónicas (incluidas Cochrane Database of Systematic Reviews, Pubmed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO y LILACS entre otras), servidores de preimpresión, registros de ensayos clínicos (p. ej., la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos [ICTRP, por su sigla en inglés]) y otros recursos relevantes para el estudio de la viruela símica. La última versión de los métodos, el número total de fuentes examinadas, un diagrama de flujo vivo y un informe del proyecto se actualizan regularmente en el sitio web de L-OVE.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas en L-OVE sobre viruela símica. Los términos de búsqueda y las bases de datos cubiertas se describen en la página de métodos de la estrategia de búsqueda L-OVE (10) El repositorio se actualiza de forma continuamente y la información se transmite en tiempo real a la plataforma L-OVE. Para esta revisión, se verificó por última vez el 18 de septiembre del 2022. Las búsquedas abarcaron el período desde la fecha de inicio de cada base de datos, y no se aplicó ningún diseño de estudio, estado de publicación o restricción de idioma.

Dada la cantidad limitada de estudios publicados, se realizó una búsqueda adicional de registros de estudios (controlados y no controlados) en la plataforma ICTRP (11). Esta plataforma incluye, a su vez, otras plataformas de búsqueda, como clinicaltrials.gov, Registros de estudios COVID-19 Cochrane, Doctor Evidence, DOC Search y OpenTrials.net.

Por último, se revisó la síntesis periódica publicada por MacMaster Health Forum (12) y las notificaciones del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (13).

Los términos de búsqueda utilizados se pueden consultar en el anexo 1.

Selección de estudios

Dos autores examinaron de forma independiente los títulos y los resúmenes obtenidos según los criterios de inclusión. Se obtuvieron los informes completos de todos los títulos que parecían cumplir con los criterios de inclusión o requerían un análisis adicional y luego se decidió acerca de su inclusión.

Criterios de inclusión

El objetivo fue encontrar todos los ECA, los ENA y los registros de uso bajo MEURI disponibles sobre posibles intervenciones farmacológicas terapéuticas para la viruela símica con diseños de estudio que incluyeran comparaciones directas o grupos de control sin intervención o con placebo. Los grupos de población objetivo incluyeron tanto personas adultas como la población infantil que hubieran estado expuestas al virus o tuvieran un diagnóstico de viruela símica confirmado o sospechoso. Se hizo hincapié en los estudios que proporcionan evidencia sobre resultados de importancia crucial para los pacientes (mortalidad, resolución o mejoría de los síntomas y las lesiones, infección [estudios de profilaxis] y eventos adversos graves), ECA controlados y no controlados que informan sobre los efectos de las intervenciones que se proponen como opciones terapéuticas, y ENA y otros estudios (estudios observacionales y registros de uso en el marco de MEURI (recuadro 1)). Los resultados de los ECA (controlados y no controlados) y de los ENA y otros estudios se presentan por separado.

Recuadro 1. Marco MEURI para el uso ético, en emergencias de salud, de intervenciones no probadas y fuera de una investigación

Los ensayos clínicos aleatorizados son la manera idónea de averiguar si una intervención es segura y eficaz, más aún en una emergencia de salud en la que urge encontrar alternativas terapéuticas. Sin embargo, en las emergencias de salud en las que no hay tratamientos seguros y eficaces se cuestiona el uso, fuera de un ámbito de investigación, de intervenciones que no han sido probadas con miras a un posible beneficio de los pacientes. Si bien las intervenciones que no se han probado como seguras y eficaces normalmente se ofrecen solo en el contexto de investigaciones, con las debidas salvaguardas a las personas que las reciben, en las emergencias este uso excepcional es éticamente aceptable si se cumplen los cuatro criterios de lo que se conoce como el *marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales* (MEURI, por su sigla en inglés).

- 1. Justificación:** si no es posible iniciar un ensayo clínico de inmediato, la evidencia preliminar debe sustentar el uso en la medida en que los beneficios posibles de la intervención superen a los riesgos.
- 2. Supervisión ética y regulatoria:** se debe obtener aprobación previa de un comité de ética de la investigación y de la autoridad regulatoria nacional, y ambos deben monitorear el uso para asegurar que se cumplan los otros criterios éticos.
- 3. Consentimiento informado:** los pacientes deben decidir, de manera voluntaria, si quieren recibir la intervención no probada, a sabiendas de que puede no beneficiarlos e incluso dañarlos.
- 4. Contribución a la generación de evidencia:** se deben recoger los datos cruciales que puedan proporcionar información sobre la seguridad y la eficacia de la intervención, para compartirlos enseguida con las autoridades y la comunidad científica..

Síntesis viva de la evidencia

Un algoritmo de inteligencia artificial aplicado al término *Monkey-Pox* de la plataforma L-OVE proporciona una notificación instantánea de los artículos con una alta probabilidad de ser elegibles. Los autores los revisan, deciden sobre su inclusión y actualizan la versión web viva de la revisión. Se realizó una búsqueda adicional de registros de estudios (controlados y no controlados) en la plataforma ICTRP, la síntesis periódica publicada por McMaster Health Forum y las notificaciones del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.

La selección se centró en estudios que proporcionaran evidencia sobre resultados importantes para el paciente: mortalidad, hospitalizaciones, resolución o mejoría de los síntomas y las lesiones, coinfección, sobreinfección de lesiones e infección (estudios de profilaxis), eventos adversos no graves y eventos adversos graves. Estos desenlaces serán reevaluados con periodicidad de acuerdo con la nueva evidencia disponible y se priorizarán los que sean relevantes para el paciente (14, 15). No se impusieron restricciones de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Para cualquier combinación metaanalítica, si los datos lo permitían, se agruparon todos los estudios y se presentó el análisis combinado con tamaños de los efectos relativos y absolutos. Para evaluar los efectos absolutos de las intervenciones, se aplicaron los efectos relativos a los riesgos iniciales (riesgos sin intervención).

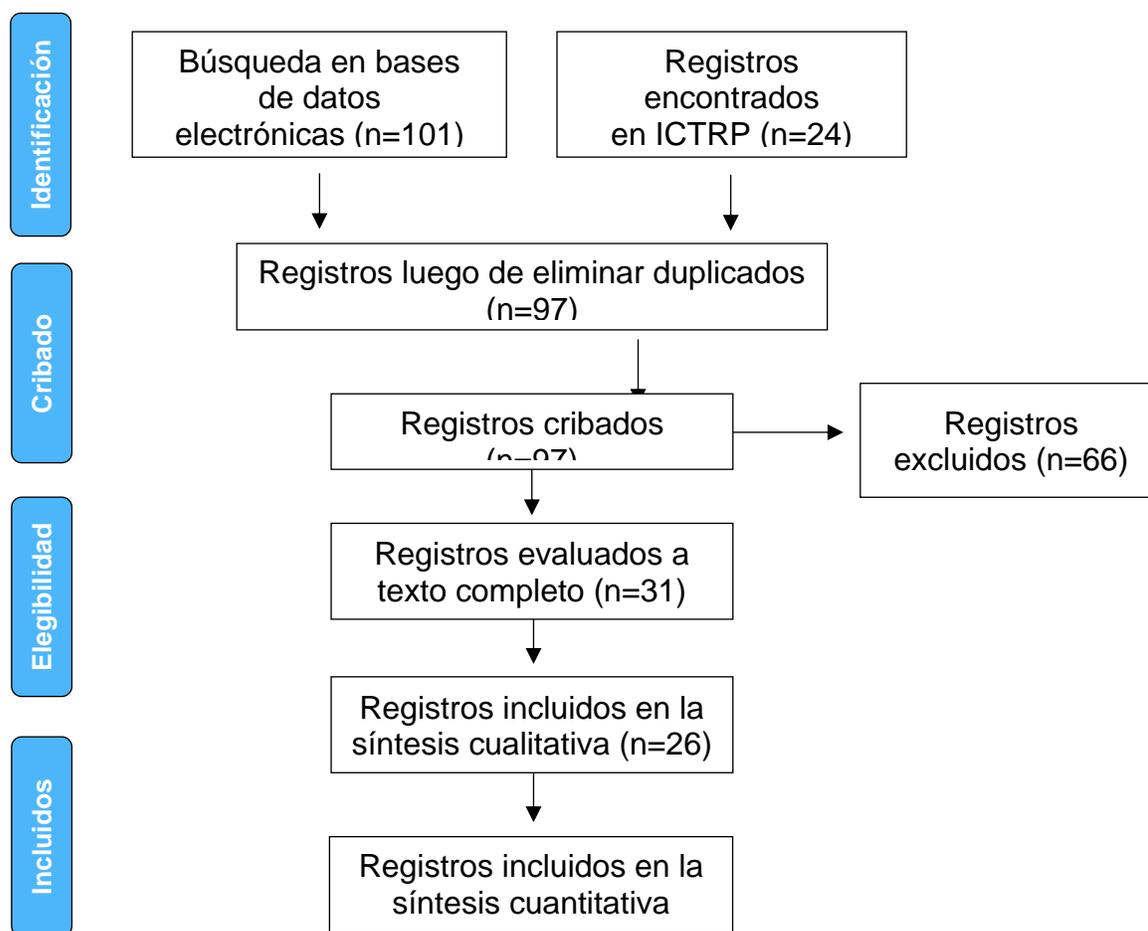
Se llevó a cabo una evaluación del riesgo de sesgo centrada en la aleatorización, el sesgo de selección y por confusores, el sesgo en la clasificación o la desviación de la intervención prevista, la falta de datos, la medición de los resultados y la selección del resultado informado, mediante la herramienta RoB-2 (16) para estudios aleatorizados y la herramienta ROBINS-I para estudios no aleatorizados con grupo de control (17). Para estudios observacionales que evalúen una intervención sin rama control, se empleó la herramienta RoB-Speo (18). Se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la certeza sobre el cuerpo de evidencia para cada comparación sobre la base de los resultados.

Resultados

Estudios identificados o incluidos

El proceso de identificación y selección de estudios se describe en la figura 1. Se seleccionaron un total de 101 estudios para su inclusión y 24 en registros de ensayos clínicos. En el análisis, se incluyeron ECA, ENA, estudios observacionales y protocolos o registros de uso MEURI.

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda, cribado, selección e inclusión de estudios PRISMA



From: Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org

Fuente: adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. ICRTP: Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos (por su sigla en inglés).

Riesgo de sesgo

En la figura 2 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA registrados con resultados.

Figura 2a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (RoB-2)

Estudio	Estudio	Dominio de riesgo de sesgo						Global
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	
	NCT00907803	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
	NCT02474589	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
	NCT00728689	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo

Dominios

- D1 Riesgo de sesgo del proceso de aleatorización.
- D2 Sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista.
- D3 Sesgo por falta de datos.
- D4 Sesgo debido a medición de resultados.
- D5 Sesgo debido a la selección del resultado informado.

Nota: Desenlace: eventos adversos graves, definidos por abandono de tratamiento y por síntomas.

Figura 2b. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (RoB-Speo)

		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	Global
Mbrenga 2022	Hospitalización	Crítico	Crítico	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Crítico
O'Laughlin 2022	Hospitalización	Crítico	Crítico	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Crítico
Desai A2022	Hospitalización	Crítico	Crítico	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Crítico

Dominios

- D1 Sesgo en la selección de participantes en el estudio
- D2 Sesgo debido a la falta de cegamiento del personal del estudio
- D3 Sesgo debido a la clasificación errónea de la exposición
- D4 Sesgo debido a datos de exposición incompletos
- D5 Sesgo debido al informe selectivo de las exposiciones
- D6 Sesgo debido al conflicto de intereses
- D7 Sesgo debido a las diferencias en el numerador y el denominador
- D8 Otro sesgo

Hallazgos principales

Tecovirimat

Se encontraron 10 ECA registrados (de los cuales 3 muestran resultados) y 6 ENA (de los cuales 3 muestran resultados; 3 registros de uso bajo MEURI). Los ECA que mostraron resultados valoraron parámetros de farmacocinética y seguridad en personas sanas (cuadro 2) Los resultados de estos 3 estudios, que incluyeron 575 pacientes, muestran que el tecovirimat podría ser bien tolerado; se registraron escasos abandonos de tratamiento. A pesar de esto y de que los estudios no mostraron un incremento en eventos adversos graves, se requiere más evidencia debido a que no alcanzó el tamaño óptimo de la intervención y dado el bajo número de eventos para este desenlace (anexo 3).

Por otra parte, el tecovirimat podría aumentar los eventos adversos leves: 18,4% más (diferencia de riesgo: 9,7% menos hasta 94% más) de eventos adversos leves (razón de momios [OR]: 1,7; intercalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,63-4,59). La certeza de la evidencia es baja por la imprecisión muy elevada (baja certeza ⊕○○○) (en el anexo 2 se pueden consultar los diagramas de bosque).

No se notificaron otros desenlaces importantes como mortalidad, hospitalizaciones, tiempo para la resolución de los síntomas.

Brincidofovir

Se encontró un ECA en fase I, no publicado, que comparó el efecto de dosis crecientes del brincidofovir por vía intravenosa en sujetos adultos sanos para la valorar farmacocinética y la seguridad del fármaco. Este estudio no presenta resultados disponibles en relación con otros desenlaces ponderados en esta síntesis y aún no se encuentra publicado (cuadro 3).

Descripción completa de los estudios incluidos

En los cuadros 3 y 4 se muestran todos los estudios identificados que se incluyeron en esta revisión sistemática clasificados por intervención. Se detallan los nombres de los estudios o autores, el estado de publicación, las poblaciones de pacientes, las intervenciones, las fuentes de sesgo, los resultados, los tamaños del efecto y la certeza para cada estudio.

Figura 2b. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (RoB-Speo)

Tecovirimat (ST-246; TPOXX®)					
No se encuentran resultados disponibles para la mayoría de los estudios. Se necesitan más estudios de investigación.					
Estudio, estado de publicación (año)	Pacientes e intervenciones analizadas	Comorbilidades	Intervenciones adicionales	Riesgo de sesgo del estudio y limitaciones	Efecto de las intervenciones
ECA con resultados					
NCT00907803, no publicado (2022) ¹	<p>Ensayo de fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico (3 sitios).</p> <p>N = 107</p> <p>Para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de 400 mg y 600 mg de la forma ST-246 cuando se administra como una sola dosis oral diaria durante 14 días a 107 voluntarios sanos entre 18 y 74 años.</p>	NR	NR	Estudio no publicado. Resultados de eventos adversos, tolerancia y farmacocinética	<p>Mortalidad: No se registraron muertes</p> <p>Mejoría clínica o resolución de síntomas: no hay información</p> <p>Infección sintomática (estudios de profilaxis): no hay información</p> <p>Eventos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Abandono de tratamiento: 6/46 (13%) abandonó el tratamiento en el grupo intervención, y 0,4% en el grupo placebo. Eventos adversos graves: no hubo eventos adversos graves <p>Eventos adversos leves: RR 3,53 (IC95%: 0,51-24,6)</p>

NCT02474589, no publicado (2022) ^{2,3}	Estudio aleatorizado en ramas paralelas donde se comparó la administración del tecovirimat en dosis de 600 mg dos veces al día para evaluar la seguridad y farmacocinética del compuesto cuando se administra por vía oral en sujetos sanos. N = 449. Estudio con personas de entre 19 y 80 años.	NR	NR	Resultados de eventos adversos, tolerancia y farmacocinética	
NCT00728689, no publicado (2022) ⁴	Este es un estudio de fase I, doble ciego, cruzado, de dosis única por vía oral, ST-246 N = 12 Voluntarios sanos entre las edades de 18 y 50 años.	NR	NR	Resultados de eventos adversos, tolerancia y farmacocinética	
ECA controlados registrados					
NCT04971109, no publicado (2022) ⁵	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Compara una dosis oral de 600 mg (3 cápsulas de 200 mg) del tecovirimat (cada 12 horas [±30 minutos]) durante 28 días (día 1 a día 28) para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética. N = 449 Individuos de 19 a 80 años sanos	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	Mortalidad: no hay información Mejoría clínica o resolución de síntomas: no hay información Infección sintomática (estudios de profilaxis): no hay información Eventos adversos: no hay información
NCT04392739, no publicado (2022) ⁶	Estudio de posmercadeo para determinar el perfil farmacocinético de 600 mg del tecovirimat por vía oral (3 cápsulas de 200 mg) administrados dos veces al día durante 7 días N = 34 Sujetos adultos que pesan más de 120 kg	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	

ISRCTN13846827, no publicado (2022) ⁷	Estudio con una formulación líquida del tecovirimat N = 12 Adultos sanos de 18 a 50 años	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	
JPRN-jRCTs031220169, no publicado (2022) ⁸	Ensayo controlado no aleatorizado, multicéntrico, abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia con el tecovirimat oral para pacientes con viruela o viruela símica. N = 50	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	
NCT05559099, no publicado (2022) ¹⁵	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y antiviral tecovirimat para el tratamiento de adultos y niños con la enfermedad del virus de la viruela del simio (MPXV) confirmada por laboratorio en los sitios participantes en la República Democrática del Congo. N = 450 tecovirimat oral o placebo, cada uno administrado en el hospital con tratamiento estándar (SOC) durante 14 días.	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	
Estudio PLATINUM. Horby, P; ISRCTN17461766, no publicado (2022) ¹⁶	Ensayo aleatorizado controlado con placebo de tecovirimat en pacientes con viruela del simio no hospitalizados N = 500 con infección confirmada por laboratorio y presencia de lesiones cutáneas o mucosas activas (definidas como una lesión cutánea que no tiene costras ni descamación o una lesión mucosa que no se ha curado) pacientes ambulatorios	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	
NCT05597735, no publicado (2022) ¹⁷	Ensayo de fase III, multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad del antiviral	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	

	con tecovirimat para pacientes con enfermedad por el virus de la viruela del mono. N = 150 mayores de 14 años con infección confirmada.				
ENA y protocolos o registros de uso MEURI					
NCT02080767, no publicado (2022) ⁹	Estudio de una sola rama, no aleatorizado para el tratamiento de personas con el tecovirimat (ST-246) después de la exposición a los virus del género ortopoxvirus, exposición o infección con viruela, vaccinia, viruela símica o viruela bovina	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	
Mbrenge F, prepublicado (2022) ¹⁰	N = 14 pacientes con viruela símica confirmada por PCR que recibieron tecovirimat. bajo un protocolo de acceso ampliado (MEURI) en la República Democrática de Congo	4 hombres y 10 mujeres, edad (media) 23 años. Comorbilidades: Malaria 85%, HIV 7%	NR	Alto Riesgo de sesgo	<p>Mortalidad: Se registró 1 muerte</p> <p>Mejoría clínica o resolución de síntomas: Recuperado sin secuelas en D28 4/13 (31%); Recuperado con secuelas en D28 9/13 (69%)</p> <p>Infección sintomática (estudios de profilaxis): no hay información</p> <p>Eventos adversos: 2 eventos adversos graves se adjudicaron al uso de la intervención.</p>
NCT03972111, no publicado (2022) ¹¹	Estudio de campo de una sola rama, observacional de fase 4 para	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	

	<p>evaluar la seguridad y el beneficio clínico de los pacientes tratados con el tecovirimat después del diagnóstico clínico de la enfermedad de la viruela</p> <p>N = 100</p>				
<p>NCT02080767, no publicado (2022)¹²</p>	<p>Registro de acceso ampliado para el tratamiento de personas expuestas a orthopoxvirus</p>	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	
<p>Desai A. y cols. (2022)¹³</p>	<p>Estudio de una sola rama. Pacientes adultos con PCR positiva y que tenían enfermedad diseminada o lesiones en áreas sensibles, incluida la cara o la región genital.</p> <p>N = 25</p> <p>Individuos de sexo masculino (100%), edad: 40,7 años (rango: 26-76 años).</p>	<p>Nueve pacientes tenían infección por VIH.</p>	<p>1 paciente había recibido la vacuna contra la viruela más de 25 años antes y 4 recibieron 1 dosis de la vacuna contra la viruela y la viruela símica (JYNNEOS®) después del inicio de los síntomas.</p>	<p>Estudio no controlado.</p>	<p>Mortalidad: no hay información</p> <p>Mejoría clínica o resolución de síntomas: la resolución completa de las lesiones se informó en 10 pacientes (40 %) el día 7 después de comenzado el tratamiento, mientras que 23 (92 %) tuvieron resolución de las lesiones y el dolor el día 21.</p> <p>Eventos adversos: El tratamiento con el tecovirimat fue, en general, bien tolerado sin que ningún paciente interrumpiera el tratamiento. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el día 7 de la terapia incluyeron</p>

					los siguientes: fatiga en 7 pacientes (28 %), dolor de cabeza en 5 (20 %), náuseas en 4 (16 %), picazón en 2 (8 %) y diarrea en 2 (8%)
O'Laughlin K y cols, informe en línea (2022) ¹⁴	549 pacientes con infección por el virus de la viruela del mono tratados con tecovirimat bajo un protocolo de acceso ampliado (MEURI)	N= 515 (97,7%) de género masculino. N = 518 (98,3%) entre 19 y 64 años. Serología positiva N = 254 (46,3%)	Vacunación previa: JYNEOS N = 52 (9,5%), Vacunación previa contra la viruela símica o la viruela informada, pero se desconoce el producto de la vacuna N = 8 (1,5%), ACAM2000 N= 1 (0,2%). En N = 309 se informó una indicación clínica de tratamiento: Lesiones en zonas anatómicas que pueden dejar secuelas graves, N = 191 (79,6%), En riesgo de enfermedad grave N = 74 (30,8%), Dolor N = 121 (50,4%)	Bajo Riesgo de sesgo	<p>Mortalidad: no hay información</p> <p>Mejoría clínica o resolución de síntomas: Recuperado sin secuelas, N =189 (59,6%) Recuperado con secuelas N=41 (12,9%), aún no recuperado N=87 (27,4%). Se hospitalizaron 25/308 personas (7,5%). N = 2 en unidad de cuidados intensivos.</p> <p>Eventos adversos: Se presentaron sólo eventos adversos leves en N = 12 (3,5%)</p>

Nota: NR: no registrado, ECA: ensayo clínico aleatorizado, ENA: ensayo no aleatorizado, MEURI: marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales, RR: riesgo relativo, IC95%: intervalo de confianza del 95%, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, PCR: reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés).

Fuentes:

¹ SIGA Technologies. Double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center trial to assess safety, tolerability, and PK of the anti-orthopoxvirus compound st-246 when administered as a single daily oral dose for 14 days in volunteers in the fed state. Report N.º NCT00907803. Bethesda : clinicaltrials.gov ; 2010. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907803>.

² SIGA Technologies. An expanded double-blind, placebo controlled, multicenter trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti orthopoxvirus compound tecovirimat when administered orally for 14 days in subjects. Report N.º NCT02474589. Bethesda: clinicaltrials.gov; 2017. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474589>.

- ³ Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*. 2018;379(1):44-53.
- ⁴ SIGA Technologies. A phase I randomized, double-blind, crossover, exploratory study of the pharmacokinetics of a single oral dose of form I versus form v capsules of the anti-orthopoxvirus compound ST-246® in Fed normal healthy volunteers. Report N.º study/NCT00728689. Bethesda: clinicaltrials.gov; 2015. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00728689>.
- ⁵ SIGA Technologies. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TPOXX when administered orally for 28 days in adult subjects. Report N.º: NCT04971109. Bethesda: clinicaltrials.gov; 2022. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971109>.
- ⁶ SIGA Technologies. A post marketing study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TPOXX in adult subjects weighing more than 120 kg. Report N.º NCT04392739. Bethesda: clinicaltrials.gov; 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392739>.
- ⁷ ISRCTN— ISRCTN13846827: Phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and taste of tecovirimat pediatric formulations [Internet]. Disponible en <https://www.isrctn.com/ISRCTN13846827>
- ⁸ Morioka S. A multicenter, open-label, double-arm trial to evaluate the efficacy and safety of oral tecovirimat therapy for patients with smallpox or monkeypox. Report N.º: JPRN-jRCTs031220169. Japan Registry of Clinical Trials; 2022. Disponible en <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031220169>.
- ⁹ U.S. Army Medical Research and Development Command. Clinical protocol to treat individuals with tecovirimat (ST-246) after exposure to orthopox viruses. Report N.º NCT02080767. Bethesda: clinicaltrials.gov; 2021. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02080767>.
- ¹⁰ Mbrenfa F, Nakouné E, Malaka C, Bourner J, Dunning J, Vernet G, et al. Monkeypox treatment with tecovirimat in the Central African Republic under an Expanded Access Programme [Internet]. medRxiv; 2022 [cited 2022 Oct 15]. p. 2022.08.24.22279177. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.24.22279177v1>¹¹ SIGA Technologies. A phase 4, observational field study to evaluate TPOXX in patients with smallpox Disponible en <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972111>.
- ¹² Organización Mundial de la Salud. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>.
- ¹³ Desai AN, Thompson GR III, Neumeister SM, Arutyunova AM, Trigg K, Cohen SH. Compassionate use of tecovirimat for the treatment of monkeypox infection. *JAMA*. 2022. Disponible en <https://doi.org/10.1001/jama.2022.15336>.
- ¹⁴ O'Laughlin K, Tobolowsky FA, Elmor R, et al. Uso clínico de tecovirimat (Tpxx) para el tratamiento de la viruela del simio bajo un nuevo protocolo de investigación de fármacos: Estados Unidos, mayo-agosto de 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1190–1195. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7137e1>
- ¹⁵ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Trial of the Safety and Efficacy of Tecovirimat for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Monkeypox Virus Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Sep [cited 2022 Oct 13]. Report No.: NCT05559099. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05559099>
- ¹⁶ Horby, P. ISRCTN - ISRCTN17461766: Antiviral treatment with tecovirimat for patients managed at home with monkeypox [Internet]. [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN17461766>¹⁷ A Phase III, Multi-country, Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Trial to Assess the Efficacy and Safety of Tecovirimat Antiviral Treatment for Patients With Monkeypox Virus Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Oct [cited 2022 Nov 7]. Report No.: NCT05597735. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05597735>

Cuadro 3. Descripción de los estudios incluidos y los efectos en la intervención con brincidofovir

Brincidofovir					
No se encuentran publicados estudios. Se necesitan más estudios de investigación.					
Estudio, estado de publicación (año)	Pacientes e intervenciones analizadas	Comorbilidades	Intervenciones adicionales	Riesgo de sesgo del estudio y limitaciones	Efecto de las intervenciones y certeza GRADE en la evidencia
ECA					
ACTRN12616001657415, no publicado (2022) ¹	Estudio de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de una dosis única creciente de brincidofovir administrada por vía intravenosa en sujetos adultos sanos.	NR	NR	Estudio no publicado, no muestra resultados.	<p>Mortalidad: no hay información</p> <p>Mejoría clínica o resolución de síntomas: no hay información</p> <p>Infección sintomática (estudios de profilaxis): no hay información</p> <p>Eventos adversos: no hay información</p>

Nota: NR: no registrado, ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Fuente: ¹ Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Registration [Internet]. Disponible en: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12616001657415>.

Conclusiones

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) hace seguimiento en todo momento de la evidencia en relación con cualquier posible intervención terapéutica. A medida que se disponga de evidencia nueva, la OPS la incorporará con rapidez y actualizará sus recomendaciones, sobre todo si dicha evidencia se refiere a grupos en situación de vulnerabilidad como la población infantil, las personas embarazadas o inmunocomprometidas, entre otros.

En relación con el tecovirimat y el brincidofovir, en la actualidad existen registros de estudios de tipo ECA, ENA y estudios observacionales (estudios de una sola rama, registros de acceso ampliado y estudios observacionales) en fase de desarrollo, y solo algunos presentan resultados de seguridad y farmacocinética en personas adultas sanas. La evidencia disponible muestra que el tecovirimat podría asociarse con eventos adversos leves y, si bien no hubo eventos adversos graves en relación con el grupo de control, se necesita más evidencia en relación con la seguridad del fármaco. Son necesarios nuevos datos relacionados con otras opciones terapéuticas y desenlaces de importancia desde la perspectiva de los pacientes.

La guía de respuesta rápida publicada en junio del 2022 por la OMS (19) sobre el uso de antivirales para el manejo de pacientes con viruela símica recomienda utilizarlos en ECA que recopilen datos clínicos y resultados estandarizados para aumentar con rapidez la generación de evidencia sobre la seguridad y eficacia. Cuando esto no es posible, los fármacos antivirales pueden utilizarse de manera excepcional en el marco de uso MEURI. (20).

Para abordar esta brecha de evidencia, la OPS sintetiza y actualiza de forma periódica la evidencia sobre posibles opciones terapéuticas para la prevención y el manejo de la viruela símica. Se espera que la mejor evidencia disponible informe a los investigadores, los formuladores de políticas y al personal de salud que prescribe la intervención, tanto a nivel individual como poblacional. Esta guía se actualizará de forma continua a medida que se publiquen más investigaciones.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>.
2. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries: April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387(8):679-91. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2207323?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
3. British Medical Journal Best Practice. Poxvirus infection (monkeypox and smallpox): treatment algorithm. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1611/treatment-algorithm>.
4. Organización Mundial de la Salud. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>.
5. Bunge EM, Hoef 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(2):e0010141.
6. Agencia Europea de Medicamentos. Tecovirimat SIGA. Ámsterdam: EMA; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>.
7. Globo.com. Anvisa aprova liberação de vacina e medicamento contra varíola dos macacos. G1, Globo.com; 26 de agosto del 2022. Disponible en: <https://g1.globo.com/saude/variola-dos-macacos/noticia/2022/08/26/tecovirimat-anvisa-aprova-liberacao-de-medicamento-para-tratar-a-variola-dos-macacos.ghtml>.
8. Administración de Medicamentos y Alimentos. Smallpox preparedness and response updates from FDA. Silver Spring: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/smallpox-preparedness-and-response-updates-fda>.
9. L•OVE. Monkeypox: evidence list (non randomised studies reporting data). Disponible en: https://app.iloveevidence.com/loves/62867e863d0515359a2df078?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&intervention_variable=6286674569c00e96719dc1c8&classification=primary-study&reported-data=yes&study-design=non-rct.
10. [L•OVE. Monkeypox: evidence list \(primary studies\). Disponible en: https://app.iloveevidence.com/loves/62867e863d0515359a2df078?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&intervention_variable=6286674569c00e96719dc1c8&classification=primary-study](https://app.iloveevidence.com/loves/62867e863d0515359a2df078?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&intervention_variable=6286674569c00e96719dc1c8&classification=primary-study).

11. [Organización Mundial de la Salud. International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)/ICTRP search portal. Ginebra: OMS. Disponible en: https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/the-ictrp-search-portal.](https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/the-ictrp-search-portal)
12. McMaster Health Forum. Living evidence profile 6: What is the best-available evidence related to the monkeypox outbreak? Hamilton; McMaster Health Forum: 2022 [consultado el 24 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/search>.
13. Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [consultado el 24 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en>.
14. Boers M, Kirwan JR, Wells G, Beaton D, Gossec L, d'Agostino MA, et al. Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT filter 2.0. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):745-53. Disponible en: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(13\)00488-5/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(13)00488-5/fulltext).
15. Dodd S, Clarke M, Becker L, Mavergames C, Fish R, Williamson PR. A taxonomy has been developed for outcomes in medical research to help improve knowledge discovery. *J Clin Epidemiol*. 2018;96:84-92. Disponible en: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(17\)30589-9/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(17)30589-9/fulltext).
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>.
18. Pega F, Norris SL, Backes C, Bero LA, Descatha A, Gagliardi D, et al. RoB-SPEO: A tool for assessing risk of bias in studies estimating the prevalence of exposure to occupational risk factors from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Environment International*. 2020 Feb 1;135:105039.
19. Organización Mundial de la Salud. Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>.
20. Organización Panamericana de la Salud. Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56104>.

Anexo 1. Términos de búsqueda

(monkeypox) OR (monkey pox) OR orthopox OR monkeypox OR Apkopper OR Disease due to Orthopoxvirus OR DISEASES DUE TO ORTHOPOXVIRIDAE OR enfermedad causada por Orthopoxvirus OR Human monkeypox OR Infecciones por ortopoxvirus OR infection OR viral, with skin and mucous membrane lesions, monkeypox virus OR Infections virales à orthopox OR Infectious process OR Infecções por ortopoxvirus OR Infecções virais por Orthopox OR Infekce způsobené orthopoxvirý OR Infezioni da Orthopoxvirus OR Korean Standard Classification of Disease Version 5 OR Monkeypox OR monkeypox OR smallpox OR orthopokkenvirusinfecties OR Orthopox-Virusinfektionen OR Orthopox viral infections OR Orthopoxvirus disease OR orthopoxvirus infection OR Orthopox vírusos fertőzések OR OSPA OBEZ'IAN'IA OR Other orthopoxvirus infections OR Pediatric Infectious Disease Terminology OR proceso infeccioso OR smallpox OR monkeypox OR viral OR infection, with skin and mucous membrane lesions, monkeypox virus OR Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions OR Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions (B00-B09) OR Viruela de los Simios OR OR Cacajao OR Callicebus OR Erythrocebus patas OR Lagothrix OR Macaca fascicularis OR Macaca mulatta OR Malaria due to simian plasmodia OR Mason-Pfizer monkey virus OR Monkey bite OR Monkey Diseases OR Monkeypox OR monkey UGT2B9 OR Nisnas monkey OR Pithecia OR Presbytis OR Simian virus 40 OR Squirrel monkey retrovirus OR thaumatin-binding protein, monkey OR Yaba monkey tumor virus pox OR Avipoxvirus OR Capripoxvirus OR Chicken pox dressing OR Fowlpox OR Goatpox virus OR Herpes simplex infection of skin OR Monkeypox OR Monkeypox virus OR Pigeonpox virus OR Plum Pox Virus OR Pox virus infection of skin OR Sheeppox virus OR Turkeypox virus OR Variola Minor orthopox OR Orthopoxvirus.

Anexo 2. Diagramas de bosque

Diagrama de bosque 1. Tecovirimat (ST-246; TEPOXX) versus placebo: eventos adversos graves

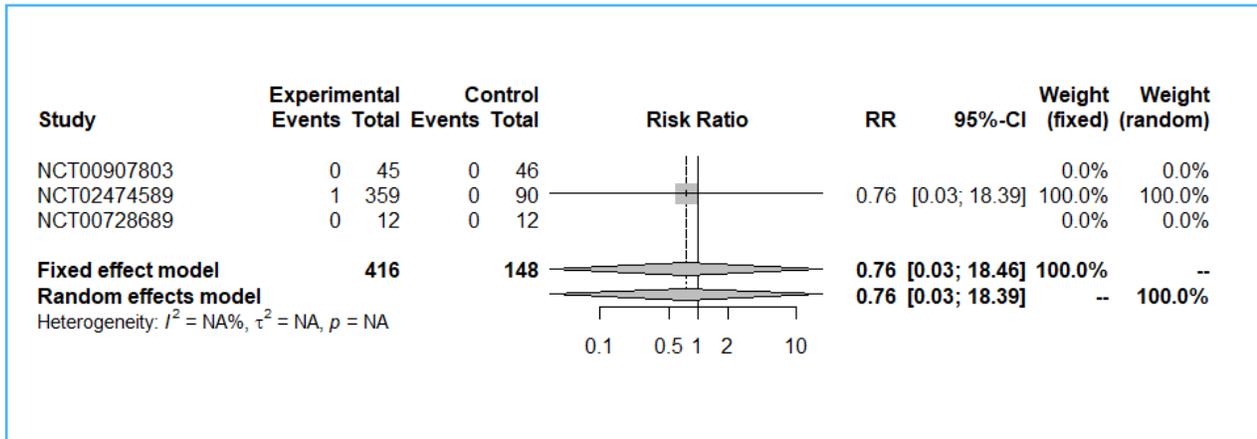
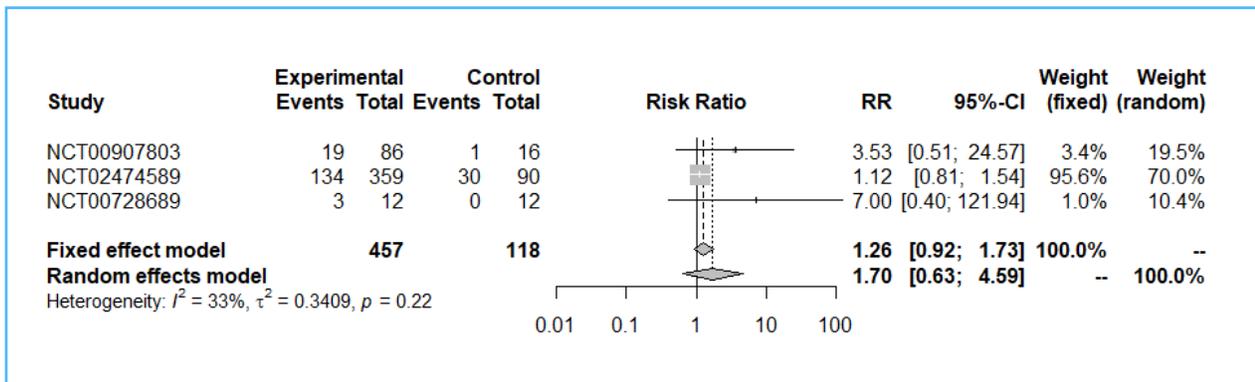


Diagrama de bosque 2. Tecovirimat (ST-246; TEPOXX) versus placebo: eventos adversos leves



Anexo 3. Resumen de los hallazgos

Desenlace No. de pacientes (estudios)	Efecto absoluto anticipados (Intervalo de confianza del 95%)			Certeza	Explicación
Mortalidad de pacientes: 415 (3 estudios observacionales)	La mortalidad en los pacientes que recibieron tecovirimat fue de 0,2% (IC95% 0-0,7%).			⊕○○○ Muy baja ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de tecovirimat en la mortalidad.
Hospitalización No. de pacientes: 369 (1 estudio observacional)	La proporción de pacientes que recibieron tecovirimat y fueron hospitalizados fue de 6,9% (IC95% 4,2-9,7). En cohortes de pacientes que no recibieron tecovirimat, la proporción de pacientes hospitalizados fue de 4,7% (IC95% 4,3-5,2).			⊕○○○ Muy baja ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de tecovirimat en las hospitalizaciones.
Eventos adversos graves No. de pacientes: 39 (2 estudios observacionales)	La proporción de pacientes que recibieron tecovirimat y desarrollaron eventos adversos graves fue de 5,1% (IC95% 0-12,1).				
Eventos adversos graves No. de pacientes: 564 ((3 experimentos controlados aleatorios [ECA]))	En los 2 ensayos clínicos, que incluyeron 564 pacientes, se produjo solo 1 evento adverso grave (RR: 0,76; IC95%: 0,03-18,39).			⊕⊕○○ Baja ^b	El tecovirimat podría no incrementar el riesgo de eventos adversos graves.
Desarrollo de secuelas No. de pacientes: 330 (2 estudios observacionales)	La proporción de pacientes que recibieron tecovirimat y desarrollaron secuelas fue de 15,2% (IC95% 11,3-19).			⊕○○○ Muy baja ^{c,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del tecovirimat en los eventos adversos.
Mejoría clínica evaluada según el tiempo transcurrido hasta la mejoría subjetiva No. de pacientes: 157 (1 estudio observacional)	La mediana del tiempo de mejoría clínica en los pacientes que recibieron tecovirimat fue de 2 (RIC 2-4). La proporción de pacientes que recibieron tecovirimat y mostraron mejoría clínica el día 14 fue de 49,7% (IC95% 4 1,9-57,5).			⊕○○○ Muy baja ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del tecovirimat en el desarrollo de secuelas.
Aparición de nuevas lesiones, evaluada con nuevas lesiones del día 8 al 14 No. de pacientes: 408 (1 estudio observacional)	La proporción de pacientes que recibieron tecovirimat y desarrollaron nuevas lesiones fue de 13,5% (IC95% 8,3-18,7).			⊕○○○ Muy baja ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del tecovirimat en la mejoría clínica.
Resolución de las lesiones evaluada con resolución completa definida como todas las lesiones con costra y nueva capa de piel (día 8 a 14) No. de pacientes: 394 (2 estudios observacionales)	(La mediana del tiempo de resolución de las lesiones en los pacientes que recibieron tecovirimat fue de 10 (RIC 7-13). La proporción de pacientes que recibieron tecovirimat con resolución completa el día 14 fue de 55,5% (IC95% 48,3-62,7).			⊕○○○ Muy baja ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del tecovirimat en la resolución de las lesiones.
Eventos adversos leves No. de pacientes: 575 (3 experimentos controlados aleatorios [ECA])	Riesgo relativo: 1,70 (CI 95% 0,63-4,59)	Con tecovirimat 3,4 por 1000	Sin tecovirimat 2,6 por 1000	⊕⊕○○ Baja ^{c,e}	El tecovirimat podría incrementar los eventos adversos leves.
	Diferencia: 184 más por 1000 (CI 95% menos a 943 más)				

Nota: Población: voluntarios sanos; intervención: tecovirimat, comparador: placebo.

^a Imprecisión muy elevada.

^b La fragilidad en los desenlaces está dada por el tamaño de la intervención y el número de eventos.

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.