

Espectro de manejo farmacológico de la infección por viruela del mono durante el brote de 2022

Spectrum of Pharmacological Management of Monkeypox Infection during the 2022 Outbreak

Recibido: 13 junio 2023 | Aceptado: 30 noviembre 2023

NATALIA CORIAT-CRUZ^a

Estudiante de medicina, Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1631-4894>

SOFÍA CEPEDA-LONDOÑO

Estudiante de medicina, Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7333-2706>

FREDDY MORENO-GÓMEZ

Odontólogo. Magíster en Ciencias Biomédicas. Doctor (c) en Humanidades.
Profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia. Profesor de la Escuela de Odontología de la Universidad del Valle, Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0394-9417>

RESUMEN

Para esta revisión de la literatura, se describieron las propuestas planteadas para el manejo farmacológico de la infección por viruela del mono (Mpox) durante el brote de 2022. Con ese objetivo, se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura utilizando las palabras claves: *infections, monkeypox, therapeutics, treatment efficacy* en Medline, a través de PubMed, donde se identificaron 54 artículos publicados desde 2001 a 2023, de los cuales se seleccionaron 26 para ser incluidos en los resultados. Se encontró que los tratamientos más documentados para tratar la infección por Mpox fueron el tecovirimat, seguido del cidofovir y del brincidofovir. El tecovirimat fue la opción terapéutica más segura y eficaz, con la capacidad en reducir la carga viral del Mpox con una tasa de supervivencia de al menos un 90%. Sin embargo, ninguno de los tres medicamentos los ha aprobado la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento del Mpox, por lo que se reconoce la importancia de llevar a cabo estudios dirigidos para establecer esquemas de tratamiento mundial, considerando que el Mpox es una potencial arma biológica para todo el planeta.

Palabras clave

infecciones; viruela del mono; terapéutica; eficacia del tratamiento; *Orthopoxvirus*.

ABSTRACT

For this literature review, proposals for the pharmacological management of monkeypox (Mpox) infection during the 2022 outbreak were described. For this purpose, a systematized literature search was performed using the keywords: *infections, monkeypox, therapeutics, treatment efficacy* in Medline, through PubMed, where 54 articles published from 2001 to 2023 were identified, from which 26 were selected to be included in the results. It was found that the most documented treatments for treating

^a Autora de correspondencia:
nataliacoriat@javerianacali.edu.co

Cómo citar: Coriat-Cruz N, Cepeda-Londoño S, Moreno-Gómez F. Espectro de manejo farmacológico de la infección por viruela del mono durante el brote de 2022. Univ. Med. 2023;64(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-4.vmon>

Mpox infection were tecovirimat, followed by cidofovir and brincidofovir. Tecovirimat was the safest and most effective therapeutic option, with the ability to reduce Mpox viral load with a survival rate of at least 90%. However, none of the three drugs have been approved by the U.S. FDA for the treatment of Mpox, recognizing the importance of conducting targeted studies to establish global treatment regimens, considering that Mpox is a potential bioweapon for the entire planet.

Keywords

infections; monkeypox; therapeutics; treatment efficacy; *Orthopoxvirus*.

Introducción

La humanidad se ha visto enfrentada a diversas enfermedades, cuya manera de atacar al ser humano las ha convertido en epidemias, pandemias e incluso endemias. Cuando inició la propagación del SARS-CoV-2 en 2019 (1), naciones enteras temían que otra amenaza repitiera los estragos de la pandemia. Por ello, en mayo de 2022, cuando se reportó uno de los primeros casos del viruela del mono (Mpox) en el Reino Unido y, posteriormente, el anuncio de la Organización Mundial de la Salud, que descubrió 92 informes del mismo virus (2), empezó a sentirse el mismo temor de aquel diciembre de 2019. Sin embargo, lo más preocupante no fue la reactivación del virus, sino el hecho de que los casos provenían de aproximadamente doce países que no se consideran endémicos. A pesar de que se conoce con gran claridad la fisiopatología del virus en el humano, los gremios médicos todavía no han establecido un consenso sobre su tratamiento farmacológico y se piensa que este virus una “potencial arma biológica de gran preocupación” (2).

El Mpox pertenece a la familia Poxviridae, del género *Orthopoxvirus*. Presenta un ADN de doble cadena que se replica en el citoplasma de la célula (3,4). Se detectó por primera vez en 1958, cuando se estaban transportando unos monos cautivos desde África hacia Dinamarca. Luego, en 1970, se detectó el primer caso humano de Mpox en un niño de 9 años en la región de Zaire (ahora conocido como República Democrática del Congo), quien presentaba lesiones vesiculares en la piel (3). Actualmente, varios datos sugieren

que la previa inmunización con vacunas contra la viruela puede presentar un efecto protector y puede mejorar las manifestaciones clínicas de la infección (5); sin embargo, no se ha establecido un consenso sobre el tratamiento dirigido para el Mpox.

Existe una gran brecha del conocimiento, pues es una enfermedad que puede llegar a utilizarse como un arma bioterrorista contra la humanidad, especialmente considerando que no se han establecido protocolos de prevención y manejo, incluidos grupos de poblaciones especiales, como pacientes inmunosuprimidos, pacientes pediátricos, mujeres embarazadas, entre otros (6). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión de la literatura con búsqueda sistematizada fue identificar la eficacia terapéutica de las propuestas planteadas para el manejo clínico y farmacológico de la infección por Mpox durante el brote de 2022.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión de la literatura con búsqueda sistematizada utilizando las palabras clave validadas por los términos MeSh en inglés: *infections, monkeypox, therapeutics, treatment efficacy*. Estas se listaron en Medline a través de PubMed, donde se identificaron 54 artículos publicados desde 2001 a 2023, de los cuales se seleccionaron 26 para ser incluidos en los resultados. De los artículos, 28 se excluyeron porque, al estudiar sus resultados, no respondieron al objetivo planteado (figura 1). De igual manera, se complementó la información de los resultados con diversas publicaciones, con el propósito de enriquecer la discusión del artículo.

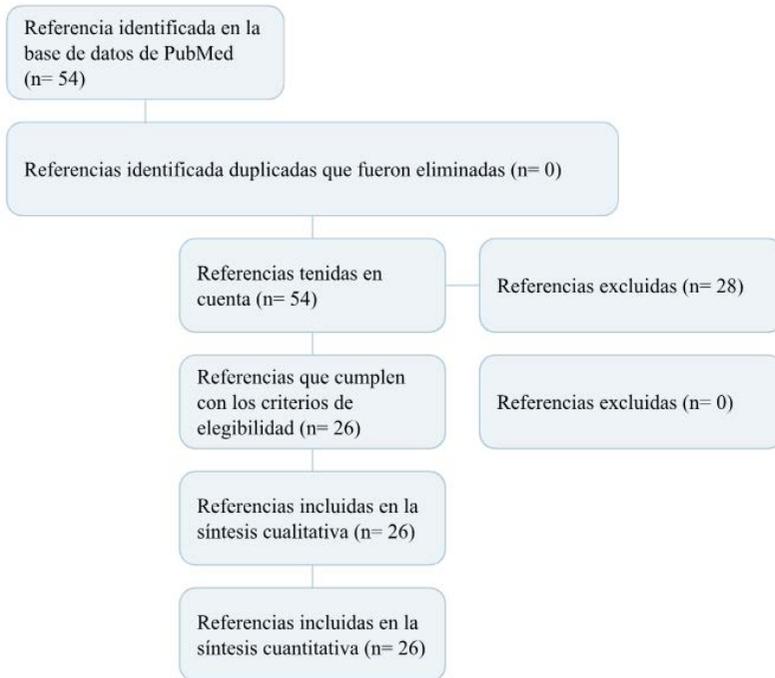


Figura 1.
Resumen del proceso de búsqueda sistemática y selección de estudios

Resultados

Tecovirimat

En esta revisión de la literatura, se halló que el tecovirimat fue el tratamiento más utilizado. Estuvo presente en diferentes contextos y escenarios clínicos y científicos que han demostrado los beneficios de esta terapia farmacológica. Una revisión de la literatura de 2018 a más de 467 artículos y un ensayo controlado aleatorizado del mismo año demostraron que una dosis mínima de 400 mg/kg de tecovirimat era eficaz para reducir la carga viral del virus Mpox, con una tasa de supervivencia de al menos un 90% (7,8).

Esto también se documentó en un ensayo controlado aleatorizado en 2018, en un grupo de macacos cangrejeros expuestos a una dosis letal del virus de Mpox por inoculación directa a través de un aerosol, como modelo para el método de transmisión humana. Los animales se trataron con tecovirimat a partir de los días 6, 7 y 8 posteriores a la exposición. De esta manera, se obtuvieron tasas de supervivencia

del 67%, 100% y 50%, respectivamente (9), que demostraron, a su vez, la relación entre la eficacia del tratamiento y el tiempo de inicio de administración. En este mismo estudio, además, se llegó a la conclusión que iniciar el tratamiento hasta 8 días después de la exposición a una cepa letal mejora la supervivencia y, cuando se inicia antes de los 5 días, brinda protección contra los efectos clínicos de la enfermedad (9).

Asociado con este estudio, Smith et al. (10) concluyeron que el tecovirimat es eficaz para el tratamiento profiláctico posterior a la exposición de la enfermedad y terapéutico después del inicio de la erupción cutánea causada por la infección. La única presentación de caso que se encontró en la búsqueda de la literatura y que mencionó el fallecimiento por falla multiorgánica fue la de un hombre de 33 años con diagnóstico de VIH sin tratamiento, quien tuvo un cuadro clínico de 74 días de evolución de Mpox severo. En él, iniciaron el manejo con tecovirimat oral de 600 mg cada 12 horas, sin mejoría clínica, por lo que volvió a consultar. Inició antibioticoterapia con vancomicina y cefepima, en conjunto con tecovirimat y brincidofovir; sin embargo, el paciente desarrolló distrés respiratorio severo que resultó en un paro cardíaco (11).

Con respecto a los eventos adversos preocupantes del medicamento, Grosenbach et al. (8) reportaron en 2018, a través de un ensayo controlado aleatorizado, que con el uso de una dosis de 600 mg/kg de tecovirimat cada 12 horas durante 14 días en modelos de primates no humanos y conejos no se observó ningún patrón de evento adverso preocupante, por lo que se postuló como un posible tratamiento de elección para el virus de Mpox. Además, en 2023 luego de una revisión de los reportes de 61 pacientes que recibieron tecovirimat se demostró que este es beneficioso en casos de presentaciones clínicas agravantes, al no detectarse problemas de seguridad tras su uso y complementarse con trifluridina tópica como opción de tratamiento adyuvante (12).

En otro artículo, un ensayo con 359 pacientes, los eventos adversos más comunes incluyeron cefalea, osteoartritis e hidradenitis. Únicamente se reportó un efecto adverso fatal que incluyó

un embolismo pulmonar en un paciente con antecedente de trombosis venosa profunda y no se encontraba con manejo anticoagulante (13). También se ha descrito que el tecovirimat es una opción terapéutica prometedora no solo en pacientes expuestos a Mpox u otros tipos de *Orthopoxvirus* patógenos, sino también en aquellos pacientes que sufren eventos adversos graves no deseados derivados de la vacunación contra la viruela, en el caso especial de pacientes inmunodeficientes (14).

En 2021 se presentó un caso de un paciente con diagnóstico de Mpox en el Reino Unido, donde decidieron iniciar manejo con tecovirimat. Se obtuvo una relación exitosa entre la respuesta clínica y la respuesta virológica que fueron más eficaces que las observadas en 6 pacientes no tratados con tecovirimat en 2018 (15). Adicionalmente, un artículo publicado en *Therapeutic Advances in Infectious Disease* presentó dos casos separados de hombres de 40 y 35 años con diagnóstico de VIH y de Mpox. Ambos recibieron tratamiento con tecovirimat de 600 mg cada 12 horas durante 14 días, y tuvieron una resolución completa de las lesiones vesicopustulares 21 días después desde que iniciaron los síntomas (16).

Los fármacos antivirales de molécula pequeña tienen el potencial de desarrollar resistencia, como el cidofovir. El tecovirimat, por poseer una molécula más grande, obtiene mejores resultados en pacientes inmunocomprometidos con infecciones por este tipo de virus (17). En 2022, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos publicó los resultados de una muestra de 549 pacientes, donde el 97,7% eran hombres con una edad promedio de 36,5 años y todos recibieron manejo con tecovirimat. Adicionalmente, la mitad de estos tenían diagnóstico previo de VIH. El 3,5% presentaron efectos adversos posteriores a la iniciación del tratamiento; sin embargo, no se consideró un evento grave. Incluyeron náusea, cefalea, alteración visual y debilidad. El estudio no reportó la dosis, pero indicó que todos recibieron el tratamiento durante 14 días; de ellos, el 72,6% se recuperó sin secuelas y el 27,4% no se habían recuperado para el día 14. Empero,

los médicos tratantes descubrieron que el 89,6% de los pacientes que no se recuperaron se debía a la poca adherencia al tratamiento (18).

Adicionalmente, en otro estudio de 2022 con 196 pacientes, de los cuales 154 eran positivos para infección por Mpox, se comparó entre la presentación clínica y los resultados del tratamiento de pacientes con VIH y pacientes VIH negativos tratados con tecovirimat. Se encontró que no hubo una diferencia significativa en el uso del antiviral incluyendo los días hasta la mejoría o la tasa de síntomas persistentes (19).

En cuanto a los reportes obtenidos acerca de los resultados de ensayos *in vitro*, en tres ensayos independientes que evaluaron la eficacia del tecovirimat en 2009 se analizaron células BSC40 (provenientes del riñón de mono verde africano) a los cuales se les proporcionó el virus. Se evidenció que el tecovirimat redujo el tamaño de la placa viral e inhibió la producción *in vitro* de los *Orthopoxvirus*, entre ellos Mpox (20).

Además, en una investigación *in vitro* en ratones infectados con Mpox se corroboró la hipótesis central de la eficacia del tratamiento con tecovirimat, al demostrar reducciones significativas en el título viral evaluado del pulmón, el cual es el órgano principal que alberga la mayor cantidad de carga viral durante la infección aguda (17). Sin embargo, hay estudios que sustentan que la terapia combinada entre tecovirimat y brincidofovir ofrece mejores resultados, en cuanto a estudios *in vitro*, frente a la monoterapia con tecovirimat (17). Según Roper et al. (21), el tecovirimat se está utilizando en los Estados Unidos bajo un protocolo como un nuevo fármaco en investigación para el Mpox.

El único estudio que distinguió entre las poblaciones especiales fue un artículo publicado por la American Society for Microbiology. En este artículo se mencionó específicamente a los pacientes pediátricos y a las mujeres en embarazo o en periodo de lactancia. Frente los pacientes pediátricos, las recomendaciones de dosis para niños se basan en simulaciones farmacocinéticas, por lo que no existe información sobre su seguridad; adicionalmente, la dosis se basa en un peso mínimo de 13 kg para el tratamiento

oral. Pacientes menores a 2 años presentan un riesgo aumentado de acumulación del fármaco, especialmente por vía endovenosa; de ahí que se recomiende el monitoreo renal continuo. Por otro lado, frente las mujeres en embarazo o lactancia, se reportó que mujeres con infección por Mpox presentan un aumento en las tasas de aborto, óbito fetal o parto prematuro; sin embargo, no se han realizado estudios con tecovirimat en esta población. Sin embargo, en estudios de población animal no se observaron toxicidades en el desarrollo de los embriones de los ratones (22).

Cidofovir

El cidofovir se ha descrito en la literatura, principalmente, en pacientes inmunocomprometidos (23,24); pero no se ha excluido su uso en pacientes inmunocompetentes, puesto que se ha demostrado que en ambos escenarios ha tenido resultados satisfactorios, como en la quimioprofilaxis y la terapia de infecciones por poxvirus, incluida la viruela (23). En 2022 hubo una presentación de caso de un paciente sin antecedentes relevantes infectado de virus por Mpox en Milán, donde se le inició manejo con cidofovir con resultado de una recuperación completa a las seis semanas (25).

Otra presentación de caso publicada en 2023 correspondió a la de un hombre de 48 años con diagnóstico de VIH pobremente controlado, quien consultó por un caso de Mpox severo. Se le inició el manejo con tecovirimat, cotrimoxazol, teicoplanina, co-amoxiclav durante dos semanas sin que evidenciara mejoría clínica ni paraclínica. Posteriormente, se manejó con piperacilina-tazobactam, metronidazol y fluconazol, que tampoco le produjo mejoría clínica al paciente. Por ello, se le administró otra dosis de tecovirimat e inicio con vancomicina. Sin embargo, los clínicos decidieron iniciar meropenem, linezolid y anidulafungina, ya que las lesiones no presentaban mejoría. En el día 25 de hospitalización, le administraron cidofovir tópico al 3% en las lesiones después del desbridamiento

y cidofovir a 5 mg/kg, y así el paciente empezó a mejorar, por lo que los autores proponen iniciar una investigación para administrar cidofovir en pacientes que no presentan mejoría clínica tras la administración de tecovirimat (26).

En cuanto a la vacunación, también se ha comparado la eficacia de la vacuna contra la viruela y el tratamiento antiviral con cidofovir en caso de presentar infección letal por Mpox. Se ha encontrado que es una alternativa para reforzar el efecto de la vacuna en personas que han estado expuestas al virus; además de que se ha evidenciado el potencial de este antiviral como tratamiento a corto plazo para infecciones agudas por poxvirus (27).

Aunque el cidofovir ha tenido un resultado satisfactorio en la mayoría de los pacientes que han recibido el esquema de manejo con este fármaco (23,24), también hay reportes de eventos adversos descritos sobre su limitante, como toxicidad ocular o renal posterior a su administración por vía intravenosa (23,28). También se ha descrito que el efecto nefrotóxico se puede reducir mediante la administración concomitante con probenecida (25). Incluso, una revisión informó que la disfunción renal se puede presentar sin la necesidad del manejo concomitante con otros medicamentos (29). Adicionalmente, en un artículo publicado por Malik et al. (30) se hace la recomendación de iniciar líquidos endovenosos tras la administración de cidofovir para lidiar con la nefrotoxicidad. En relación con la presentación sistémica de este fármaco, en un ensayo realizado en 2004 se demostró que no alcanza niveles adecuados para disminuir la replicación viral del virus (31). Otra limitante de esta terapia es la escasa biodisponibilidad de la presentación oral de este fármaco, lo que requiere una administración intravenosa (23,32).

Brincidofovir

La literatura acerca del brincidofovir es más limitada en cuanto a su uso clínico en pacientes con infección por Mpox; sin embargo, su eficacia se ha demostrado en modelos animales (28).

Además, es una versión modificada y mejorada del cidofovir, por lo que cuenta con buena disponibilidad oral y nefrotoxicidad reducida, y está aprobado para el tratamiento de la viruela (28). No obstante, se describió el caso de tres pacientes que recibieron 200 mg una vez a la semana por vía oral de este medicamento, quienes tuvieron una alteración de la función hepática, por lo cual se tuvo que suspender y no se pudo llegar a una conclusión con respecto a su eficacia (28). Incluso, una revisión documentó que el manejo con brincidofovir fue discontinuado debido a que se evidenció disfunción hepática (27). Por ende, es fundamental monitorizar la función hepática en pacientes que estén recibiendo antirretrovirales (21). Por otro lado, en cuanto al manejo de monoterapia con brincidofovir, se obtuvo una tasa de supervivencia del 57% (7); sin embargo, se recomienda su uso combinado con tecovirimat (7,28).

Discusión

En el año 1022 d.C., el libro titulado *El tratamiento correcto de la viruela* describió cómo utilizar las costras de un paciente que tuviera manifestaciones cutáneas de la viruela y luego molerlas y administrarlas a personas sanas (2). Se puede decir que esta práctica fue el inicio de la búsqueda de diversas maneras para prevenir esta enfermedad, que luego se convertirían en el desarrollo de la vacunación para la humanidad. Posteriormente, en 1801, Edward Jenner logró demostrar la capacidad de desarrollar inmunidad a la viruela por medio de una hipótesis según la cual el virus de la viruela bovina no generaba síntomas en los productores de leche, por medio de un tipo de protección. Por eso, decidió inocular a un gran número de personas sanas con material purulento extraído de las lesiones de los individuos con lesiones y posteriormente los expuso a aquellos que sí estaban infectados. Debido a que estas personas sanas no desarrollaron la enfermedad, Jenner consideró un éxito su hipótesis (2,33).

Tras varios años de tener como meta la erradicación de la viruela, esfuerzos por parte de organizaciones, inversiones de millones de dólares y campañas públicas extenuantes, la viruela fue erradicada en 1979 (33). Actualmente, dos conservatorios en el mundo preservan cepas virales vivas, cuyo fin es buscar estrategias de prevención y de vacunación en una situación donde se presente un nuevo brote de la viruela o si esta se utiliza como un arma de bioterrorismo. También en diversos laboratorios autorizados por la Organización Mundial de la Salud se siguen estudiando las cepas de los poxvirus (4). Sin embargo, en mayo de 2022, se empezó a observar un brote amplio de la Mpox (34), cuando varios hombres en el Reino Unido comenzaron a presentar una clínica altamente sugestiva de viruela y recibieron el diagnóstico de Mpox. Posteriormente, alrededor de 50 países informaron casos positivos de este virus. Lo más preocupante es que la mayoría de los casos pertenecen a individuos con una edad media de 31 años, una población que nació después de la discontinuación de la vacunación contra la viruela (3).

Desde que se empezaron a reportar los casos nuevos en diversos países, se planteó una gran discusión para establecer cuáles podrían ser las posibles explicaciones del resurgimiento del Mpox, siendo la más prevalente la reducción en la inmunidad (31). Considerando que el Mpox, la viruela y el virus de la vaccinia son *Orthopoxvirus* estrechamente relacionados, se demostró que la vacunación contra la viruela genera una protección de alrededor del 85% contra Mpox (31). Sin embargo, al realizar estudios sobre la vacunación contra la viruela, se descubrió que entre el 80% y el 96% de los casos pertenecían a individuos sin vacunas. Así mismo, otra explicación podría ser la evolución genética del Mpox, ya que se han evidenciado cuatro linajes distintos.

Frente la fisiopatología de Mpox, se sabe que parte de una unión entre el virus y la membrana del huésped y el virus se divide en dos partes, una de ellas es un virus interno maduro y la otra es un virus extracelular envuelto. El virus libera la estructura hacia el citoplasma y se

genera la expresión genética con la ayuda del ARN polimerasa, que se encarga de sintetizar el ARN mensajero viral. Luego, se presenta la enucleación, donde se libera el ADN viral hacia el citoplasma; esto permite la replicación del ADN que resulta en el proceso de transcripción. Por último, se unen los genes virales y forman los viriones que viajan hacia la membrana de Golgi para producir el virus intracelular envuelto. Una vez este virus intracelular pierde su membrana externa, se une con la membrana celular para generar el virus asociado con células que puede ser liberado como el virus extracelular envuelto (24,35).

Se han descrito diversas vías de infección que incluyen el contacto directo entre el humano y un posible rasguño o mordedura con un animal infectado o por transmisión humano a humano, y se puede transmitir por medio de gotas respiratorias o salivares, contacto directo con lesiones en piel o fómites. Cabe resaltar que, hasta el momento, no se ha demostrado la transmisión sexual del Mpox; sin embargo, según reportes previos, se supone que por medio del coito existe una gran tasa de transmisión (68%), por medio de las lesiones genitales (36).

La infección del virus de Mpox se divide en tres partes: el periodo de incubación (con una duración de 7 a 17 días), el periodo prodrómico (con una duración de 1 a 4 días) y el periodo de la erupción cutánea (con una duración de 14 a 28 días, que incluye la aparición de lesiones en la piel hasta su descamación) (6,16). Durante el periodo prodrómico se pueden presentar picos febriles; sin embargo, es más común que se presente en el periodo que aparece el sarpullido, cuando hay de entre 38,5°C y 40,5°C. Adicionalmente, se puede acompañar de malestar general, cefalea y linfadenopatías (37). Otros reportes también refieren que el cuadro clínico se acompaña de artralgias (4).

Por último, frente a las lesiones, estas pueden aparecer en las palmas de las manos y en los pies; pero su distribución es centrífuga y se describen como lesiones bien definidas, sólidas y protruyentes (37). También se han descrito como lesiones máculo-papulares-vesiculares-pustulares (2).

Según los hallazgos de los estudios revisados, el tratamiento más utilizado fue tecovirimat, seguido de cidofovir y brincidofovir. Por lo anterior, se dirigió la búsqueda a complementar la información obtenida de los resultados y entender la farmacocinética de los mencionados tratamientos para el Mpox.

El tecovirimat es un antiviral que tiene como diana el gen VP37, por lo que va a inhibir la interacción de esta proteína con otras proteínas, que incluye Rab9, GTPasa y TIP47. De esa manera, se impide que se forme el virus envuelto para llevar a cabo sus formas extracelulares y permite que se dé la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped para eliminar el virus (38,39). Adicionalmente, se debe tener presente que el tecovirimat no se encarga de inhibir el ADN, la síntesis de proteínas o la maduración del virus en las células del huésped hasta su lisis (40).

Entre los efectos adversos que se encontraron frente al uso de tecovirimat, están la cefalea (17%) y la náusea (5,6%) (41). Otros efectos adversos incluyen dolor abdominal, emesis, boca seca y reacciones de hipersensibilidad (40,42). Incluso, un estudio realizado en los Estados Unidos que únicamente reportó que de 549 pacientes, el 3,5% presentaron efectos adversos (20). Sin embargo, durante 2023, la Food and Drug Administration (FDA) únicamente ha aprobado el uso de tecovirimat en pacientes que pesan al menos 3 kg (pacientes adultos y pediátricos) para el tratamiento de la viruela humana (40).

Dos estudios con casos confirmados de Mpox recibieron tecovirimat durante 14 días y tuvieron una resolución completa; sin embargo, uno de estos no informó la frecuencia ni la dosis administrada (40). Frente al uso internacional, un estudio publicado por *Viruses* indicó que el 6 de enero de 2022 la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de tecovirimat para Mpox, viruela, viruela bovina y complicaciones posteriores a la vacunación contra la viruela. Por otro lado, Health Canada aprobó el uso del tecovirimat únicamente para viruela en adultos y pediátricos que pesan 13 kg o más el 29 de noviembre de 2021 (43). La Sociedad Dermatológica Médica de los Estados Unidos

publicó una revisión en 2022 en la cual estableció los criterios de uso de tecovirimat, entre ellos: enfermedad por Mpox severa, riesgo a progresión de enfermedad severa (especialmente en inmunocomprometidos, pacientes pediátricos, embarazadas y mujeres en periodo de lactancia), aquellos con barreras cutáneas comprometidas (que incluye enfermedad exfoliativa o quemaduras) y aquellos que involucren zonas anatómicas sensitivas (44).

Por otro lado, el cidofovir es un antiviral cuyo mecanismo de acción es inhibir el ADN polimerasa; para esto, debe ingresar a las células del huésped para ser fosforilado por enzimas celulares y así activarlo en cidofovir difosfato, lo que prolonga su vida media. Luego, en la replicación del ADN, se incorpora en la hebra del ADN y así inhibe el ADN polimerasa (39,40). Fue aprobado por la FDA para el manejo de retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida desde 1996 (40). Este medicamento únicamente está disponible para ser administrado por vía endovenosa, una vez por semana. Se ha visto relacionado con neutropenia, disminución de la presión ocular y nefrotoxicidad. Adicionalmente, erupción cutánea, náusea y episodios eméticos (40). Por ende, se recomienda el monitoreo de la proteinuria como potencial marcador. Sin embargo, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se recalca, hasta la fecha, que se desconoce si la administración del cidofovir puede beneficiar al paciente con diagnóstico de Mpox.

Por último, el brincidofovir se considera un antiviral conjugado lipídico del cidofovir (39), con dos mecanismos de acción: por un lado, se cree que este fármaco inhibe la ADN polimerasa y también actúa como un nucleótido análogo de desoxicitidina monofosfato que interviene en la síntesis (45); por otro, el brincidofovir aumenta la biodisponibilidad cuando se consume por vía oral, por lo que disminuye su acumulación en los riñones y de esa manera disminuye el riesgo de nefrotoxicidad. Para 2023, ya contaba con la aprobación de la FDA desde 2021. Esta aprobación solo es para pacientes adultos, pediátricos y neonatos para el tratamiento de la

viruela humana. Entre los efectos adversos tras la administración de este fármaco, se incluyen: diarrea, náuseas, emesis, dolor abdominal y elevación en las transaminasas y la bilirrubina. Sin embargo, se han realizado varios estudios en humanos de casos confirmados de Mpox en sitios de infección que incluyen piel, tejidos blandos y mucosas, los cuales se resolvieron por completo tras la administración oral de 200 mg por semana (46).

Por lo anterior, es evidente que no se ha establecido un tratamiento dirigido a los pacientes con diagnóstico de Mpox y se desconoce cuál es el tratamiento para pacientes que se encuentren en grupos especiales. Hasta el momento, el manejo es específicamente sintomático y de soporte, el cual incluye la prevención de posibles sobreinfecciones bacterianas (47). No solo esto, no existe vacunación disponible para el Mpox; sin embargo, considerando la inmunidad que ofrece la vacuna de la viruela, se debe ofrecer a quienes se encuentren en riesgo, incluyendo a los trabajadores en la salud que tengan contacto con pacientes expuestos (35,47,48).

Un estudio retrospectivo comparó información epidemiológica sobre un área endémica con el retiro de la vacunación de la viruela y el aumento en la incidencia de Mpox y concluyó que no se estableció evidencia entre estos dos (49). Es por eso por lo que varios de los artículos incluidos para esta revisión de literatura comparten una idea particular en común: hacen un llamado a la comunidad científica para la gestión urgente sobre el manejo de Mpox, en caso que se llegue a presentar un ataque bioterrorista (50).

Conclusión

Tras esta revisión sistemática de la literatura con búsqueda sistematizada, se encontró que el tratamiento más utilizado en las publicaciones fue el tecovirimat, y que este es el candidato más prometedor para el tratamiento del Mpox, ya que mostró superior eficacia, a diferencia de los otros tratamientos identificados, incluidos el cidofovir

y el brincidofovir. Estos dos también mostraron eficacia; pero el cidofovir no alcanza niveles adecuados para disminuir la replicación viral del virus y únicamente tiene biodisponibilidad por vía endovenosa. Entre tanto, el brincidofovir se recomienda administrar en combinación con el tecovirimat. Además, todavía no se tiene claridad en cuanto a cuál es la dosis adecuada para el tratamiento de los brotes de Mpox, y aparte de lo ya mencionado, el FDA no ha aprobado el uso de ninguno de estos tres medicamentos para el tratamiento dirigido al Mpox.

Por lo anterior, se deben llevar a cabo estudios dirigidos hacia la eficacia del tratamiento y su aplicabilidad, para establecer esquemas de tratamiento mundial para el Mpox. Considerando la ausencia de vacunación para la prevención y el brote que se presentó en 2022, es vital establecer las respuestas a estas preguntas. También se deben realizar estudios poblacionales sobre grupos que se encuentran en un riesgo elevado de presentar complicaciones tras el uso de estos fármacos, incluyendo ancianos, mujeres embarazadas, inmunocomprometidos, pacientes oncológicos, entre otros. Y, así, ajustar dosis, frecuencia y periodo de duración en caso que haya diagnóstico de Mpox.

Consideraciones éticas

Esta revisión de la literatura con búsqueda sistematizada no requirió evaluación por comité de ética.

Financiamiento

Este artículo no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no presentan conflicto de intereses que pueden ser percibidos en la investigación.

Referencias

1. Ferrer R. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva*. 2020 Aug;44(6):323-4. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.002>
2. Khardori N. Vaccines and vaccine resistance: past, present and future. *Indian J Med Microbiol*. 2022 Apr;40(2):187-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.12.008>
3. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1027-43. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>
4. Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20(3):210-8. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12536>
5. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs*. 2022 Jun 28;82(9):957-63. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01742-y>
6. McCollum AM, Damon IK. Human Monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan 15;58(2):260-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cit703>
7. Sudarmaji N, Kifli N, Hermansyah A, Yeoh SF, Goh BH, Ming LC. Prevention and treatment of monkeypox: a systematic review of preclinical studies. *Viruses*. 2022 Nov 11;14(11):2496. <https://doi.org/10.3390/v14112496>
8. 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 Jul 5;379(1):44-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705688>

9. Russo AT, Grosenbach DW, Brasel TL, Baker RO, Cawthon AG, Reynolds E, et al. Effects of treatment delay on efficacy of tecovirimat following lethal aerosol monkeypox virus challenge in cynomolgus macaques. *J Infect Dis.* 2018 Sep 22;218(9):1490-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy326>
10. Smith SK, Self J, Weiss S, Carroll D, Braden Z, Regnery RL, et al. Effective antiviral treatment of systemic orthopoxvirus disease: st-246 treatment of prairie dogs infected with monkeypox virus. *J Virol.* 2011 Sep;85(17):9176-87. <https://doi.org/10.1128/JVI.02173-10>
11. Filippov E, Duhan S, Lehman L, Keisham B, Sethi V. Treatment failure in patient with severe Mpox and untreated HIV, Maryland, USA. *Emerg Infect Dis.* 2023 Jun;29(6). <https://doi.org/10.3201/eid2906.230059>
12. Shamim MA, Padhi BK, Satapathy P, Veeramachaneni SD, Chatterjee C, Tripathy S, et al. The use of antivirals in the treatment of human monkeypox outbreaks: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2023 Feb;127:150-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.040>
13. Lim EY, Whitehorn J, Rivett L. Monkeypox: a review of the 2022 outbreak. *Br Med Bull.* 2023 Apr 5;145(1):17-29. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldad002>
14. Grosenbach DW, Berhanu A, King DS, Mosier S, Jones KF, Jordan RA, et al. Efficacy of ST-246 versus lethal poxvirus challenge in immunodeficient mice. *Proc Nat Acad Sci.* 2010 Jan 12;107(2):838-43. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912134107>
15. 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. *Lancet Infect Dis.* 2022 Aug;22(8):1153-62. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
16. Beatty NL, Small C, Degener T, Henao Martinez AF. Monkeypox infection and resolution after treatment with tecovirimat in two patients with HIV disease. *Ther Adv Infect Dis.* 2022 Jan 21;9:204993612211383. <https://doi.org/10.1177/20499361221138349>
17. Warner BM, Klassen L, Sloan A, Deschambault Y, Soule G, Banadyga L, et al. In vitro and in vivo efficacy of tecovirimat against a recently emerged 2022 monkeypox virus isolate. *Sci Transl Med.* 2022 Nov 30;14(673). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade7646>
18. O’Laughlin K, Tobolowsky FA, Elmor R, Overton R, O’Connor SM, Damon IK, et al. Clinical use of tecovirimat (Tpxx) for treatment of monkeypox under an investigational new drug protocol — United States, May-August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Sep 16;71(37):1190-5. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137e1>
19. McLean J, Stoeckle K, Huang S, Berardi J, Gray B, Glesby MJ, et al. Tecovirimat treatment of people with HIV During the 2022 Mpox outbreak. *Ann Intern Med.* 2023 May;176(5):642-8. <https://doi.org/10.7326/M22-3132>
20. Smith SK, Olson VA, Karem KL, Jordan R, Hruby DE, Damon IK. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Mar;53(3):1007-12. <https://doi.org/10.1128/AAC.01044-08>
21. Roper RL, Garzino-Demo A, Del Rio C, Bréchet C, Gallo R, Hall W, et al. Monkeypox (Mpox) requires continued surveillance, vaccines, therapeutics

- and mitigating strategies. *Vaccine*. 2023 May;41(20):3171-7. <https://doi.org/10.1016/j.vacuna.2023.04.010>
22. DeLaurentis CE, Kiser J, Zucker J. New perspectives on antimicrobial agents: tecovirimat for treatment of human monkeypox virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Dec 20;66(12). <https://doi.org/10.1128/aac.01226-22>
23. De Clercq E. Vaccinia virus inhibitors as a paradigm for the chemotherapy of poxvirus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):382-97. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.2.382-397.2001>
24. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res*. 2002 Jul;55(1):1-13. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00008-6)
25. Moschese D, Giacomelli A, Beltrami M, Pozza G, Mileto D, Reato S, et al. Hospitalisation for monkeypox in Milan, Italy. *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep;49:102417. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102417>
26. Stafford A, Rimmer S, Gilchrist M, Sun K, Davies EP, Waddington CS, et al. Use of cidofovir in a patient with severe mpox and uncontrolled HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun;23(6):e218-26. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00044-0)
27. Stittelaar KJ, Neyts J, Naesens L, van Amerongen G, van Lavieren RF, Holý A, et al. Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection. *Nature*. 2006 Feb 9;439(7077):745-8. <https://doi.org/10.1038/nature04295>
28. Bloch EM, Sullivan DJ, Shoham S, Tobian AAR, Casadevall A, Gebo KA. The potential role of passive antibody-based therapies as treatments for monkeypox. *mBio*. 2022 Dec 20;13(6). <https://doi.org/10.1128/mbio.02862-22>
29. Kuroda N, Shimizu T, Hirano D, Ishikane M, Kataoka Y. Lack of clinical evidence of antiviral therapy for human monkeypox: a scoping review. *J Infect Chemother*. 2023 Feb;29(2):228-31. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.10.009>
30. Malik S, Ahmad T, Ahsan O, Muhammad K, Waheed Y. Recent developments in Mpox prevention and treatment options. *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb 21;11(3):500. <https://doi.org/10.3390/vacunas11030500>
31. Quenelle D, Collins D, Kern E. Cutaneous infections of mice with vaccinia or cowpox viruses and efficacy of cidofovir. *Antiviral Res*. 2004 Jul;63(1):33-40. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.02.003>
32. Quenelle DC, Collins DJ, Kern ER. Efficacy of multiple- or single-dose cidofovir against vaccinia and cowpox virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Oct;47(10):3275-80. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3275-3280.2003>
33. Mark Miller, Scott Barrett, DA Henderson. Chapter 62: Control and eradication. En: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Dean T Jamison, Joel G Breman, Anthony R Measham, et al., editores. *Disease control priorities in developing countries*. 2.^a ed. Washington (DC): World Bank Publications; 2006.
34. Martín-Delgado MC, Martín-Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo F, et al. Monkeypox in humans: a new outbreak. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Jul 6. <https://doi.org/10.37201/solicitud/059.2022>
35. 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 Feb 11;16(2):e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>

36. Mileto D, Riva A, Cutrera M, Moschese D, Mancon A, Meroni L, et al. New challenges in human monkeypox outside Africa: a review and case report from Italy. *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep;49:102386. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102386>

37. De Sousa D, Patrocínio J, Frade J, Correia C, Borges-Costa J, Filipe P. Human monkeypox coinfection with acute HIV: an exuberant presentation. *Int J STD AIDS*. 2022 Sep 13;33(10):936-8. <https://doi.org/10.1177/09564624221114998>

38. Gonzalo-Salado M, García-Sánchez S, Silva-Cuevas M, García-Luque A. Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre, noviembre y diciembre de 2021. *Sanidad Militar*. 2022 Sep 19;78(1):33-41. <https://doi.org/10.4321/s1887-85712022000100007>.

39. Organización Panamericana de la Salud. Opciones terapéuticas para la viruela símica: síntesis de evidencia. Revisión rápida. Washington; 2022.

40. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals with activity against mpox: a clinically oriented review. *Clin Infect Dis*. 2023 Jan 6;76(1):155-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac622>

41. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, Honeychurch KM, Long PG, Lovejoy C, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar 4;19(3):331-44. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1819791>

42. Shamim MA, Padhi BK, Satapathy P, Veeramachaneni SD, Chatterjee C, Tripathy S, et al. The use of antivirals in the treatment of human monkeypox outbreaks: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2023 Feb;127:150-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.040>

43. Almehmadi M, Allahyani M, Alsaiari AA, Alshammari MK, Alharbi AS, Hussain KH, et al. A glance at the development and patent literature of tecovirimat: the first-in-class therapy for emerging monkeypox outbreak. *Viruses*. 2022 Aug 25;14(9):1870. <http://doi.org/10.3390/v14091870>

44. Kumar AM, Chen ST, Merola JF, Mostaghimi A, Zhou XA, Fett N, et al. Monkeypox outbreak, vaccination, and treatment implications for the dermatologic patient: review and interim guidance from the Medical Dermatology Society. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Mar;88(3):623-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.10.050>

45. Huston J, Curtis S, Egelund EF. Brincidofovir: a novel agent for the treatment of smallpox. *Ann Pharmacother*. 2023 Jan 23;106002802311517. <https://doi.org/10.1177/10600280231151751>

46. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals with activity against mpox: a clinically oriented review. *Clin Infect Dis*. 2023 Jan 6;76(1):155-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac622>

47. Mateos Moreno D, Clavo Escribano P. Infección por virus de la viruela del mono: caso clínico. *Actas Dermosifilogramas*. 2023 Jan;114(1):83-5. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.06.014>

48. Kukreja S, Ochani S, Kalwar A, Lohana S, Ullah K. Re-administration of SmallPox vaccine against MonkeyPox among general population; after more than 30 Years of

vaccine cessation by WHO. *Ann Med Surg.* 2022 Sep;81. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104519>

49. Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Smallpox vaccination discontinuation and monkeypox incidence in an African endemic region: a reanalysis on the relationship between the withdrawal of smallpox vaccine and subsequent morbidity. *Am J Clin Exp Immunol.* 2022;11(5):78-83.

50. Kumar P, Chaudhary B, Yadav N, Devi S, Pareek A, Alla S, et al. Recent advances in research and management of human monkeypox virus: an emerging global health threat. *Viruses.* 2023 Apr 10;15(4):937. <https://doi.org/10.3390/v15040937>