

Eficacia y seguridad del Tecovirimat para el manejo de la infección por MPOX en humanos

Resumen de evidencia
Versión 2. septiembre, 2024



Grupo desarrollador

Lina Sofía Morón-Duarte

Epidemióloga. PhD.

Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones-IGE K

Presidencia de Salud e Innovación

Nancy Yomayusa González

Medicina Interna-Nefrología. Esp.

IGE K -Presidencia de Salud e Innovación

María Paula Gutiérrez

Epidemióloga. Msc

Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones-IGE K

Presidencia de Salud e Innovación

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Keralty – IGEEK no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Keralty y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Moron L, Yomayusa N, Gutierrez MP. Resumen de evidencia Eficacia y seguridad del Tecovirimat para el manejo de la infección por MPOX en humanos. Instituto Global de Excelencia Keralty. Presidencia de Salud e Innovación Keralty. Septiembre 2024

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

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, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Keralty respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Keralty – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Keralty garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan

y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van las allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Contenido

Resumen	1
1 Introducción	2
2 Objetivo.....	3
3 Pregunta.....	3
3.1 Pregunta de investigación-PICOT	3
4 Descripción de la tecnología	3
5 Metodología.....	4
5.1 Criterios de elegibilidad	4
6 Resultados	6
6.1 Resultados de la búsqueda, tamización y selección	6
6.2 Síntesis de la evidencia	6
7 Conclusiones	12
8 Consideraciones adicionales	14
9 Bibliografía.....	16
Anexos.....	19
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.	19
Reporte de búsqueda actualización 2024.....	19
Reportes de búsqueda 2022	19
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	21

Resumen

Introducción

La infección por MPOX, es una enfermedad zoonótica emergente causada por un ortopoxvirus. Desde su descubrimiento en 1958, la enfermedad ha sido endémica en África central y occidental. Sin embargo, en 2022 se detectó un brote global que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararla una emergencia de salud pública. La infección afecta principalmente a personas inmunocomprometidas y otras poblaciones vulnerables, lo que resalta la importancia de un manejo clínico efectivo. En este contexto, el antiviral tecovirimat, aprobado inicialmente para el tratamiento de la viruela, ha sido considerado como una opción terapéutica para el MPOX, aunque su uso en humanos aún está en fase de investigación.

Objetivo

Recopilar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tecovirimat en el manejo de la infección por MPOX.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida basada en la metodología del Instituto Global de Excelencia Keralty (IGEK). Las búsquedas se realizaron en bases de datos como PubMed y Google Scholar, utilizando términos específicos relacionados con tecovirimat y MPOX. Se incluyeron estudios primarios, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas publicadas hasta septiembre de 2024. La elegibilidad de los estudios se determinó mediante criterios predefinidos basados en el modelo PICOT (Población, Intervención, Comparador, Resultados, Tipo de estudio). Se realizó un análisis narrativo de los datos obtenidos, destacando la seguridad y eficacia del tecovirimat en estudios preclínicos y clínicos.

Resultados

Los resultados de la revisión muestran que el tecovirimat ha sido evaluado principalmente en estudios preclínicos y en ensayos clínicos de fase I, II y III en humanos. En modelos animales, el antiviral ha demostrado eficacia contra ortopoxvirus, reduciendo significativamente la mortalidad. Sin embargo, los estudios en humanos con MPOX aún son limitados. Un ensayo clínico reciente en la República Democrática del Congo no mostró una reducción significativa en la duración de las lesiones, pero sí destacó la importancia del tratamiento temprano en la disminución de la mortalidad. A pesar de que el tecovirimat ha sido bien tolerado en humanos, con pocos efectos adversos reportados, su eficacia en el tratamiento de MPOX en humanos aún no ha sido confirmada.

Conclusiones

La evidencia disponible sugiere que el tecovirimat podría ser una opción prometedora para el tratamiento de MPOX, especialmente en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, los ensayos clínicos hasta la fecha no han sido concluyentes, y se necesita más investigación para establecer su eficacia y seguridad en humanos. Por el momento, el uso de tecovirimat en pacientes con MPOX sigue siendo limitado a ensayos clínicos o situaciones excepcionales. Se recomienda un seguimiento cercano de los estudios en curso para guiar las futuras decisiones terapéuticas.

Palabras clave: MPOX, tecovirimat, antiviral, manejo clínico, ortopoxvirus, tratamiento.

1 Introducción

La infección por MPOX, es una enfermedad zoonótica causada por el virus MPOX, un miembro del género Orthopoxvirus. Aunque la enfermedad fue identificada por primera vez en 1958, su reemergencia en humanos ha captado atención global debido a brotes recientes en regiones no endémicas, lo que ha motivado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararla una emergencia de salud pública en 2022(1).

El manejo clínico de MPOX ha sido un desafío, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o en aquellos con mayor riesgo de enfermedad grave. El Tecovirimat, un antiviral aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la viruela, está siendo evaluado en estudios recientes para su potencial en el tratamiento de MPOX. Si bien los resultados preliminares son prometedores, aún se requieren ensayos clínicos más amplios para establecer su eficacia y seguridad en humanos(1).

Las autoridades de salud, incluidas los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), recomiendan la implementación de medidas preventivas junto con el tratamiento oportuno para controlar la propagación del virus. Sin embargo, el acceso a antivirales como Tecovirimat sigue siendo limitado y generalmente se restringe a casos severos o ensayos clínicos(2,3).

Este documento busca recopilar la evidencia disponible para el manejo integral de la infección por MPOX en humanos, enfocándose en las opciones terapéuticas actuales y emergentes. Además, se hace una revisión crítica de los estudios recientes sobre el uso de Tecovirimat, subrayando su papel potencial en el tratamiento clínico.

2 Objetivo

Recopilar la evidencia científica disponible sobre el manejo clínico de la infección por MPOX, con énfasis en la eficacia y seguridad del antiviral tecovirimat.

3 Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tecovirimat para el manejo de la infección por MPOX en humanos?

3.1 Pregunta de investigación-PICOT

Población	Pacientes con infección por MPOX/ participantes sanos
Intervención	Tecovirimat
Comparador(es)	Placebo o tratamiento estándar
Desenlaces	✓ Eficacia ✓ Seguridad Efectos adversos

4 Descripción de la tecnología

ST-246 (Tecovirimat) es un pequeño compuesto antiviral sintético que se ha desarrollado para tratar infecciones humanas por ortopoxvirus patógenos(4). El compuesto se descubrió como parte de un análisis de alto rendimiento diseñado para identificar inhibidores de los efectos citopáticos inducidos por el virus vaccinia. La actividad antiviral es específica para los ortopoxvirus y el compuesto no inhibe la replicación de otros virus que contienen ARN y ADN ni inhibe la proliferación celular a concentraciones de compuesto que son antivirales. ST-246 se dirige al virus vaccinia p37, una proteína viral requerida para la envoltura y secreción de formas extracelulares del virus(4). El compuesto es biodisponible por vía oral y protege a múltiples especies animales del desafío letal del ortopoxvirus. Los estudios preclínicos de farmacología de seguridad en ratones y primates no humanos indican que ST-246 se absorbe fácilmente por vía oral y se tolera bien con el nivel de efecto adverso no observable en ratones medido a 2000 mg/kg y el nivel de efecto no observable en primates no humanos medido a 300 mg/kg. Se han desarrollado procesos de sustancias y productos farmacéuticos y se han producido lotes a escala comercial utilizando procesos de buena manufactura(4). Los ensayos clínicos de fase I(5-7), II(8) y III(9) en humanos han demostrado que ST-246 es seguro y bien tolerado en voluntarios humanos sanos.

5 Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Keralty. 2021)

5.1 Criterios de elegibilidad

5.1.1 Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis. La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed, adicionalmente se realizó una búsqueda libre en Google Scholar. Adicionalmente, se realizará en una búsqueda en agencias internacionales regulatorias de medicamentos. En septiembre de 2024 se realizó nuevamente la búsqueda con los mismos términos y criterios de selección con el fin de actualizar la evidencia incluida

5.1.2 Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 1 de junio de 2022 y 11 de septiembre de 2024, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis, estudios primarios ECAS u observacionales, con datos publicados y disponibles públicamente.
- Formato de publicación: reportes completos, o reportes con análisis interinos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas y literatura gris
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "tecovirimat" and "monkeypox" OR "smallpox virus" presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el Anexo 1. Se usaron filtros específicos para estudios diseño de estudios (ECA y observacionales en 2022) y Guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas en la búsqueda de 2024, sin restricción en el periodo de tiempo de la búsqueda para la búsqueda de 2022 y un límite de 2022 a 2024 para la última búsqueda realizada. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2.

5.1.3 Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Los hallazgos encontrados se resumieron de forma narrativa.

6 Resultados

6.1 Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida. A través de la búsqueda en la base de datos de PubMed y en Google Scholar, se detectaron 143 títulos posterior a remover duplicados, de los cuales se incluyeron para esta síntesis 5 ECAs, 1 reporte de casos y 3 documentos de agencias regulatorias de medicamentos (FDA y EMA), o gubernamentales. Como resultado de la búsqueda realizada en 2024 se incluyeron 5 documentos, 4 de ellos revisiones sistemáticas, un ensayo clínico abierto.

6.2 Síntesis de la evidencia

Según la última publicación de los CDC en julio de 2024, el Tecovirimat (que actualmente está aprobado por FDA solo para el tratamiento de la viruela en adultos y niños(10), basado en resultados de eficacia en animales y seguridad en 359 adultos sanos), actualmente se encuentra en investigación y no está aprobado para el tratamiento de la infección por MPOX ya que aún no se ha determinado completamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de cualquier infección por ortopoxvirus humano(3,10,11).

Sin embargo, se ofrece una única vía de acceso a este medicamento a través de los ensayos clínicos que se encuentran en curso actualmente(3).

- Eficacia

Un comunicado de prensa publicado por los NIH(11) en agosto de 2024 reporto los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el cual se encontró que el tecovirimat (a pesar de ser bien tolerado) no redujo la duración de las lesiones entre los participantes con Clado I en la Republica Democrática del Congo donde se llevó a cabo este estudio, sin embargo, expresa la importancia de la atención medica de calidad y hospitalización oportuna ya que la mortalidad reportada por el estudio independientemente de la intervención recibida (1.7%) fue menor a la notificada entre todos los casos de MPOX en ese país (3.6%)(11).

Por su parte, una revisión sistemática publicada en 2024(12) resalta nuevamente la falta de evidencia confiable que determine la eficacia del Tecovirimat en el tratamiento de la infección por MPOX, a pesar de tener alta tolerabilidad los resultados de eficacia solo se han obtenido de estudios en animales y los resultados obtenidos en humanos provienen de estudios observacionales y series de caso, en los que se determinan poblaciones que los

candidatos a recibir el tratamiento son aquellos grupos con alto riesgo de enfermedad severa(12).

Adicionalmente, un ensayo clínico multicéntrico abierto publicado en 2024(13), que investigó la eficacia del Tecovirimat en humanos con MPOX concluyó que la administración temprana del medicamento parece reducir la duración de eliminación del virus, disminuyendo también la propagación de la infección, sin embargo, no se incluyeron pacientes en el grupo de control por lo que no hubo comparador en el análisis y dentro de los incluidos en el grupo experimental 10/19 tenían infección por VIH y mostraron una eliminación más lenta del virus, por lo tanto los resultados presentados por este ensayo no demuestran resultados confiables para recomendar el uso de esta terapia antiviral(13).

- Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética

Una revisión sistemática publicada en 2023(14) reportó que el Tecovirimat parece ser bien tolerado (basado en evidencia de certeza muy baja) teniendo en cuenta una baja frecuencia de reporte de eventos adversos serios, sin embargo se deja en claro que la evidencia recolectada proviene de estudios observacionales y junto con otras revisiones aclaran que se está a la espera de la publicación de los resultados de 5 ensayos clínicos que actualmente se encuentran en fase 2 o 3 de estudio(10,12,14).

Shamim et al, en 2023(15) publicaron una revisión sistemática que tuvo como objetivo recopilar la evidencia disponible acerca de las alternativas terapéuticas para la infección por MPOX, dentro de las que se incluyó el Tecovirimat para el cual se encontró que presenta pocos eventos adversos como fatiga, dolor de cabeza y náuseas durante el tratamiento, sin embargo, enfatiza la importancia de la publicación de evidencia de mejor calidad que permita ampliar la certeza de las recomendaciones actuales(15).

Chinsangaram et al(8) realizaron un ensayo multicéntrico de fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ST-246 cuando se administró como una dosis oral diaria única (400 mg o 600 mg) en 107 voluntarios (hombres y mujeres no embarazadas, de 18 a 74 años inclusive), los cuales fueron asignados al azar para recibir cualquiera de los medicamentos activos (400 mg, n = 45; 600 mg, n = 46, administrados posterior al desayuno) o placebo (n = 16) durante un período de tratamiento de 14 días. Hubo una baja incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento, los más comunes fueron náuseas leves (6,7% 400mg y 4,3% 600mg, respectivamente) y dolor de cabeza (11,1% 400mg y 17,4% 600mg; 75% leve); solo 1 participante en el grupo de placebo informó eventos adversos emergentes del tratamiento. No se presentaron muertes ni eventos adversos graves informados. No hubo resultados clínicamente significativos de las evaluaciones de laboratorio, mediciones de signos vitales, exámenes físicos o electrocardiogramas. Se determinaron la farmacocinética y la proporcionalidad de la dosis de ST-246. El análisis farmacocinético mostró que el estado

estacionario se alcanzó el día 5 para el grupo de tratamiento de 400 mg de ST-246 y el día 6 para el grupo de 600 mg. El análisis de proporcionalidad de la dosis mostró que la proporción de 400 y 600 mg de la concentración máxima del fármaco en plasma normalizada por dosis (C_{max}) y la exposición relativa para cada intervalo de dosificación ($AUC(\tau)$) osciló entre el 80 % y el 85 %. Sin embargo, los intervalos de confianza del 90 % no incluían 1,0, por lo que no se pudo concluir la proporcionalidad de la dosis. En general, se demostró que ST-246 es seguro y la farmacocinética era predecible.

Jordan et al, en 2010(5), realizaron un estudio de fase I, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo ($n=6$) y de dosis múltiples crecientes se llevó a cabo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de ST-246 administrado como una dosis oral diaria única de 250mg ($n=8$), 400mg ($n=8$) u 800mg($n=8$) mg durante 21 días en voluntarios humanos (adultos) sanos sin ayuno. Trece de los participantes (54,2 %) que recibieron ST-246 y cuatro con placebo (66,7 %) informaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento. Ocho participantes que recibieron ST-246 (33,3 %) y dos en el grupo placebo (33,3 %) informaron al menos un evento adverso considerado relacionado con el fármaco (definitiva, probable o posiblemente) en opinión del investigador. La mayoría de los eventos adversos (30/37 [81,1 %] en los grupos tratados y 6/8 [75 %] en el grupo de placebo) fueron de intensidad leve. El dolor de cabeza fue el evento adverso informado con mayor frecuencia en todos los grupos de tratamiento. Un participante en el grupo de dosis de 800 mg experimentó un evento adverso (dolor de cabeza severo) que condujo a la interrupción del estudio; el investigador consideró que este evento estaba relacionado con el fármaco del estudio. No se produjeron muertes ni eventos adversos graves durante el transcurso del estudio. No hubo otras tendencias en los datos que sugirieran la presencia de otra toxicidad relacionada con el fármaco. Los perfiles medios de concentración versus tiempo de ST-246 obtenidos de todos los sujetos humanos en dosis de 250, 400 y 800 mg/día disminuyeron de manera biexponencial después de la administración. La media de la vida media de la eliminación del día 21 se calcularon a las 18,8, 19,8 y 20,7 h para cada uno de los grupos de dosis de 250, 400 y 800 mg/día, respectivamente. Los factores de acumulación (día 21) oscilaron entre 1,16 y 1,21, lo que indica que las concentraciones de ST-246 se acumularon solo entre un 16 % y un 21 % después de la dosificación crónica (una vez al día). La fracción de ST-246 excretada sin cambios en la orina (expresada como porcentaje de la dosis) fue muy baja; los valores medios variaron de 0,02% a 0,03% de la dosis. Sobre la base de una evaluación estadística formal de los valores del parámetro ST-246 PK (C_{max} y AUC_{tau}), no se pudo confirmar una conclusión de proporcionalidad de la dosis, ya que el índice de confianza (IC) del 90 % de la pendiente no incluía 1. Sin embargo, a medida que la dosis aumentó de 250 a 400 mg/día (1,6 veces), el AUC_{tau} medio del día 21 también aumentó 1,6 veces (un aumento proporcional a la dosis). Cuando la dosis se aumentó aún más a 800 mg (un aumento de 3,2 veces desde 250 mg), el AUC_{tau} aumentó 2,25 veces, un aumento menos que proporcional. Estos resultados son indicativos de una absorción saturable al nivel de dosis de 800 mg. Se observaron resultados similares para C_{max} .

Jordan et al, en 2008(7), realizaron un estudio de fase I, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis única ascendente (primera vez con humanos) se llevó a cabo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de ST-246 en voluntarios humanos sanos. ST-246 se administró en dosis orales únicas de 500, 1000 y 2000 mg a participantes en ayunas y 1000 mg a participantes que no estaban en ayunas. El evento adverso relacionado con el fármaco notificado con más frecuencia fue la neutropenia, que se descubrió, tras un análisis más detallado, que no estaba relacionado con el tratamiento. En general, ST-246 fue bien tolerado sin eventos adversos graves y ningún sujeto fue retirado del estudio debido a ST-246. ST-246 se absorbió fácilmente después de la administración oral con tiempos medios hasta la concentración máxima de 2 ha 3 h. La absorción fue mayor en los participantes que no estaban en ayunas que en los que estaban en ayunas. La administración de ST-246 resultó en niveles de exposición previstos como suficientes para inhibir la replicación de ortopoxvirus en comparación con los niveles de exposición en primates no humanos en los que ST-246 protegió a los animales de la infección letal por ortopoxvirus.

Chinsangaram et al en 2012(6), realizaron un estudio exploratorio de fase I, doble ciego, aleatorizado, cruzado, se realizó para comparar la farmacocinética (PK) de una dosis oral única diaria de 400 mg de ST-246 polimorfo forma I versus polimorfo forma V administrado a voluntarios humanos sanos y alimentados. Ambas formas parecieron ser bien toleradas, sin eventos adversos graves. El orden de administración de las dos formas no tuvo efecto sobre los resultados de los análisis FC. La forma I y la forma V exhibieron perfiles de concentración plasmática versus tiempo comparables, pero no se encontró una bioequivalencia completa entre las dos formas. La concentración máxima del fármaco (C(max)) cumplió con los criterios de bioequivalencia, ya que el intervalo de confianza (IC) del 90 % fue de 80,6 a 96,9 %. Sin embargo, el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo t (AUC(0-t)) y AUC (0-∞) no cumplieron con los criterios de bioequivalencia (IC de 67,8 a 91,0 % y de 73,9 a 104,7 %, respectivamente). El grado de absorción de la forma I, según lo definido por AUC (0-∞), fue un 11,7 % más bajo que el de la forma V. Dado que la forma I de ST-246 es más termoestable que la forma V, se seleccionó la forma I para un mayor desarrollo y uso. en todos los estudios futuros.

Grosenbach et al, en 2018(9) realizaron un ensayo pivotal de seguridad ampliada, fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de tecovirimat, en el que participaron voluntarios sanos de 18 a 79 años [55]. La dosis de tecovirimat seleccionada para este ensayo apuntó a un nivel de exposición varias veces superior al requerido para lograr la máxima eficacia en los NHP (non-human primates) y para mantener los niveles plasmáticos máximos en humanos por debajo del límite máximo de seguridad. Se asignó aleatoriamente una cohorte inicial de 40 sujetos en una proporción de 4:1, ya fuese junto con alimentos o en ayunas, para recibir 600 mg (tres cápsulas de 200 mg) de tecovirimat, o un placebo equivalente, dos veces al día. Después de que una revisión ciega del análisis provisional de los datos de seguridad y

farmacocinética demostrara que se habían alcanzado niveles plasmáticos suficientes de tecovirimat, y la revisión de los datos por parte de la FDA, el ensayo se amplió para proporcionar una base de datos lo suficientemente grande para evaluar la seguridad del producto mediante la asignación aleatoria de 412 participantes adicionales para recibir tecovirimat o placebo solo con alimentos. Los 452 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 361 recibieron la intervención y 91 recibieron placebo. Los participantes registraron todos los eventos adversos y los medicamentos concomitantes se capturaron en los diarios de los sujetos y durante las entrevistas con el personal del estudio clínico desde el comienzo del período de prueba hasta la finalización del ensayo en la visita de seguimiento del día 28. Los eventos adversos también se registraron durante los exámenes físicos y mediante evaluaciones de laboratorio en los días programados. Se realizó una visita de seguimiento o un contacto telefónico en el día 45 para la evaluación de eventos adversos solo para los participantes en los que se presentaron eventos adversos o eventos adversos graves en la visita de seguimiento del día 28. Los eventos adversos fueron similares en los grupos (37,3 % tecovirimat, 33,3% placebo), los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron del 19,8 % tecovirimat y del 16,7% para placebo, y los eventos adversos que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron del 1,7% para tecovirimat y del 2,2% para el placebo durante el estudio. Un solo sujeto del estudio que recibió tecovirimat tuvo un evento adverso grave mortal de embolia pulmonar. El investigador determinó que no había una asociación o relación causal entre el fármaco y el evento [55]. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (17,0 % tecovirimat, 14,4% placebo) y náuseas (5,6% cada uno). La incidencia y el patrón de todos los eventos adversos fueron generalmente similares entre los grupos, con una diferencia en la incidencia de menos del 3%.

Adler et al, en 2022(16), reportaron una serie de casos (n=7), retrospectivos, que fueron diagnosticados con MPOX en Reino Unido entre los años 2018 y 2021. De los siete pacientes, cuatro eran hombres y tres mujeres. Tres adquirieron el MPOX en el Reino Unido: un paciente era un trabajador de la salud que adquirió el virus nosocomialmente, y un paciente que adquirió el virus en el extranjero lo transmitió a un adulto y un niño dentro de su grupo familiar. Las características notables de la enfermedad incluyeron viremia, detección prolongada de ADN del virus del MPOX en frotis del tracto respiratorio superior, estado de ánimo bajo reactivo y un paciente tenía un absceso de tejido profundo con PCR positivo para el virus del MPOX. Cinco pacientes pasaron más de 3 semanas (rango 22-39 días) aislados debido a la positividad prolongada de la PCR. Del total de los casos, tres pacientes fueron tratados con el Brincidofovir con una dosis semanal de 200 mg por vía oral. Estos experimentaron un aumento preocupante de las enzimas hepáticas que obligó a suspender el tratamiento. Un paciente fue tratado con tecovirimat (600 mg dos veces al día durante 2 semanas por vía oral), no experimentó efectos adversos y tuvo una duración más corta de excreción viral y enfermedad (10 días de hospitalización) en comparación con los otros seis pacientes. Un paciente experimentó una recaída leve 6 semanas después del alta hospitalaria.

✓ **Agencias regulatorias o gubernamentales**

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EEUU(17)	Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2)	Sistema Salud Canadá(18)
Tecovirimat fue aprobado en 2018 para el tratamiento de la viruela diagnosticada bajo la Regla de Eficacia en Animales de la FDA, que proporciona un mecanismo para obtener la aprobación de nuevas contramedidas para indicaciones en las que no se pueden realizar ensayos de eficacia en humanos. No existe aprobación para su uso en el tratamiento de personas con MPOX.	Las indicaciones terapéuticas específicas de tecovirimat SIGA por la EMA, son: - En adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo, con: viruela, MPOX y viruela bovina - Tecovirimat también está indicado para el tratamiento de las complicaciones provocadas por la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación antivariólica en adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo.	Uso extraordinario, específicamente, para el tratamiento de la enfermedad de la viruela humana en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 13 kg

7 Conclusiones

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen que evaluó el tecovirimat para el manejo del MPOX en humanos, se encontró lo siguiente:

- Actualmente, no existe una recomendación por parte de instituciones internacionales como la OMS o los CDC para el uso del Tecovirimat como tratamiento en personas con infección por MPOX ya que aún continúa en fase de investigación.
- La evidencia disponible actualmente no permite determinar la eficacia del Tecovirimat en el tratamiento de humanos con infección por MPOX, sin embargo, hay 5 ensayos clínicos en curso con el objetivo de probar la eficacia en el tratamiento del MPOX y cada una de sus variantes.
- Cinco ECAS que evaluaron la seguridad en humanos del tecovirimat demostraron que su seguridad es aceptable y es bien tolerado a la dosis humana recomendada, o su equivalente. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que tan solo uno de los estudios fue fase III y todos fueron realizados en voluntarios sanos. No se pueden descartar la ocurrencia de eventos adversos serios e inesperados que no han sido reportados con anterioridad.
- Un reporte de casos de 7 pacientes diagnosticados con MPOX, de los cuales tres pacientes fueron tratados con el brincidofovir con una dosis semanal de 200 mg por vía oral, quienes experimentaron un aumento preocupante de las enzimas hepáticas que obligó a suspender el tratamiento. Un paciente fue tratado con tecovirimat (600 mg dos veces al día durante 2 semanas por vía oral), no experimentó efectos adversos y tuvo una duración más corta de excreción viral y enfermedad (10 días de hospitalización) en comparación con los otros seis pacientes. Dado a las grandes limitaciones del diseño de este estudio, no se pueden extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad de estos antivirales contra el MPOX.
- El tecovirimat (TPOXX), fue aprobado por la FDA de los EE. UU. para la viruela desde julio de 2018 (aplicación terapéutica en casos de viruela diagnosticada) (19), y por la EMA para el tratamiento de la viruela, MPOX y la viruela bovina desde enero de 2022(2), todos en ausencia de ensayos clínicos de eficacia. Estas aprobaciones se basan en datos de animales de experimentación, donde la eficacia de TPOXX contra la viruela se estableció mediante estudios realizados en animales infectados con virus que estaban estrechamente relacionados con el virus que causa la viruela y se basó en la medición de la supervivencia al final de los estudios (4,9,20–23). Los resultados indicaron que más animales tratados con TPOXX vivieron en comparación con los animales tratados con placebo. TPOXX fue aprobado bajo la regla para animales de la FDA, indicando que es "razonablemente probable que produzca un beneficio clínico en humanos" en caso de una emergencia de viruela, permitiendo que los hallazgos de eficacia de estudios animales realizados de forma adecuada y bien controlados respalden una aprobación de la FDA cuando no es factible o ético realizar ensayos de eficacia en humanos (17). La seguridad y tolerabilidad de TPOXX se han evaluado a

través de varios estudios clínicos aleatorizados de fase I(5-7), II(8) y III(9), en voluntarios humanos sanos sin infección por viruela. Los resultados de estos estudios indicaron que no se presentaron eventos adversos graves relacionados con el medicamento y los efectos secundarios informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal.

- Las indicaciones terapéuticas específicas de tecovirimat por la EMA, son:
 - En adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo, con: viruela, MPOX y viruela bovina.
 - Tecovirimat también está indicado para el tratamiento de las complicaciones provocadas por la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación antivariólica en adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo.
- En noviembre del 2021, fue aprobado en Canadá como un nuevo medicamento de uso extraordinario, específicamente, para el tratamiento de la enfermedad de la viruela humana en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 13 kg(18,24).

8 Consideraciones adicionales

a. Consideraciones de uso en situaciones de salud pública

- En los países Keralty donde esté autorizado su uso se recomienda seguir los lineamientos regulatorios de las organizaciones sanitarias, bajo la política de seguridad en el uso de medicamentos Keralty
- En general se puede considerar tecovirimat para el tratamiento de personas infectadas con el virus del MPOX con las siguientes características:
 - Con enfermedad grave (p. ej., enfermedad hemorrágica, lesiones confluentes, sepsis, encefalitis u otras afecciones que requieran hospitalización)
 - Quienes están en alto riesgo de enfermedad grave: Personas con condiciones inmunocomprometidas (p. ej., VIH/SIDA, leucemia, linfoma, malignidad generalizada, trasplante de órganos sólidos, terapia con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación, inhibidores del factor de necrosis tumoral, corticosteroides en dosis altas, receptor de un trasplante de células madre hematopoyéticas < 24 meses después del trasplante o ≥24 meses pero con enfermedad de injerto contra huésped o recaída de la enfermedad, o enfermedad autoinmune con inmunodeficiencia como componente clínico)
 - Poblaciones pediátricas, particularmente pacientes menores de 8 años
 - Mujeres embarazadas o lactantes
 - Personas con antecedentes o presencia de dermatitis atópica, personas con otras afecciones cutáneas exfoliativas activas (p. ej., eczema, quemaduras, impétigo, infección por el virus de la varicela zóster, infección por el virus del herpes simple, acné grave, dermatitis del pañal grave con áreas extensas de piel desnuda, psoriasis, o enfermedad de Darier [queratosis folicular])
 - Personas con una o más complicaciones (p. ej., infección cutánea bacteriana secundaria; gastroenteritis con náuseas/vómitos graves, diarrea o deshidratación; bronconeumonía; enfermedad concurrente u otras comorbilidades)
 - Con infecciones aberrantes que involucren la implantación accidental en ojos, boca u otras áreas anatómicas donde la infección por el virus del MPOX podría constituir un riesgo especial (p. ej., los genitales o el ano)

b. Contraindicaciones o personas no elegibles

- Pacientes que no estén dispuestos a firmar un consentimiento informado y rechacen el tratamiento con tecovirimat
- Pacientes con alergia conocida a tecovirimat y/o excipientes de tecovirimat

c. Precauciones

- No se debe administrar tecovirimat IV a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min).
- El tecovirimat intravenoso debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min) o leve (CrCl 50-80 ml/min), así como en pacientes pediátricos < 2 años de edad con función tubular renal inmadura.

d. Reacciones adversas

- Tratamiento Oral: dolor de cabeza (12%), náuseas (5%), dolor abdominal (2%) y vómitos (2%). Se encontró neutropenia en un participante del estudio.
- Tratamiento IV: dolor en el lugar de la infusión (73 %), hinchazón en el lugar de la infusión (39 %), eritema en el lugar de la infusión (23 %), extravasación en el lugar de la infusión (19 %) y dolor de cabeza (15 %)
- Se han informado interacciones significativas en adultos sanos con la administración conjunta de repaglinida (hipoglucemia) y midazolam (disminución de la eficacia del midazolam).

e. Recomendaciones de prescripción

- Siempre abordar al paciente y su familia bajo las premisas de un cuidado centrado en las personas, explicando los aspectos fundamentales de la enfermedad, el tratamiento, sus riesgos y beneficios, buscando una toma de decisiones compartida, siendo de particular importancia en las poblaciones pediátricas, en mujeres en embarazo o en lactancia, teniendo en cuenta que no hay datos en humanos para establecer la presencia o ausencia del riesgo de fetotoxicidad asociado con tecovirimat, el efecto sobre la producción de leche, la presencia del fármaco en la leche humana y/o los efectos sobre los niños amamantados. No se encontró fetotoxicidad en estudios con animales, aunque se detectó tecovirimat en cantidades mínimas en la leche.
- Se recomienda monitorear la función renal en poblaciones de riesgo, con enfermedades precursoras o con ERC leve a moderada establecida en pacientes pediátricos < 2 años de edad dada la preocupación teórica de que la inmadurez renal en pacientes pediátricos jóvenes puede resultar en una mayor exposición a la hidroxipropil- β -ciclodextrina, un ingrediente del tecovirimat intravenoso.

9 Bibliografía

1. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Mpox (viruela símica) [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.paho.org/es/mpoxenfermedad>
2. European Medicines Agency (EMA). Tecovirimat SIGA | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
3. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Tecovirimat (TPOXX) IND Information [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/tecovirimat-ea-ind.html>
4. Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatt S, Hruby DE. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. Viruses [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Sep 16];2(11):2409. Available from: [/pmc/articles/PMC3185582/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526314/)
5. Jordan R, Chinsangaram J, Bolken TC, Tyavanagimatt SR, Tien D, Jones KF, et al. Safety and Pharmacokinetics of the Antiorthopoxvirus Compound ST-246 following Repeat Oral Dosing in Healthy Adult Subjects. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Sep 16];54(6):2560. Available from: [/pmc/articles/PMC2876426/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777041/)
6. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, Bolken TC, Jordan R, Jones KF, et al. Pharmacokinetic comparison of a single oral dose of polymorph form i versus form V capsules of the antiorthopoxvirus compound ST-246 in human volunteers. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Sep 16];56(7):3582–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526314/>
7. Jordan R, Tien D, Bolken TC, Jones KF, Tyavanagimatt SR, Strasser J, et al. Single-Dose Safety and Pharmacokinetics of ST-246, a Novel Orthopoxvirus Egress Inhibitor. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2008 May [cited 2024 Sep 16];52(5):1721. Available from: [/pmc/articles/PMC2346641/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22346641/)
8. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, Leeds JM, Bolken TC, Jones KF, et al. Safety and pharmacokinetics of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 following a single daily oral dose for 14 days in human volunteers. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 16];56(9):4900–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777041/>
9. 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 [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2024 Sep 16];379(1):44–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972742/>
10. Chenchula S, Ghanta MK, Amerneni KC, Rajakarunakaran P, Chandra MB, Chavan M, et al. A systematic review to identify novel clinical characteristics of monkeypox virus infection and therapeutic and preventive strategies to combat the virus. Vol. 168,

Archives of Virology. Springer; 2023.

11. National Institutes of Health (NIH). The antiviral tecovirimat is safe but did not improve clade I mpox resolution in Democratic Republic of the Congo | [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/antiviral-tecovirimat-safe-did-not-improve-clade-i-mpox-resolution-democratic-republic-congo>
12. Eslami A, Alimoghadam S, Khoshravesh S, Shirani M, Alimoghadam R, Alavi Darazam I. Mpox vaccination and treatment: a systematic review. Vol. 36, Journal of Chemotherapy. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 85–109.
13. Akiyama Y, Morioka S, Tsuzuki S, Yoshikawa T, Yamato M, Nakamura H, et al. Efficacy and viral dynamics of tecovirimat in patients with MPOX: A multicenter open-label, double-arm trial in Japan. J Infect Chemother. 2024 Jun 1;30(6):488–93.
14. Fox T, Gould S, Princy N, Rowland T, Lutje V, Kuehn R. Therapeutics for treating mpox in humans. Vol. 2023, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2023.
15. 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. Vol. 127, International Journal of Infectious Diseases. Elsevier B.V.; 2023. p. 150–61.
16. 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 [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Sep 16];22(8):1153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623380/>
17. Food & Drug Administration (FDA). Product Development Under the Animal Rule | FDA [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/product-development-under-animal-rule>
18. Canada.ca. Register of Innovative Drugs - [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/register-innovative-drugs.html>
19. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox | FDA [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox>
20. Shchelkunov SN. Orthopoxvirus Genes That Mediate Disease Virulence and Host Tropism. Adv Virol [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 16];2012:17. Available from: [/pmc/articles/PMC3413996/](http://pmc/articles/PMC3413996/)
21. Jordan R, Goff A, Frimm A, Corrado ML, Hensley LE, Byrd CM, et al. ST-246 Antiviral Efficacy in a Nonhuman Primate Monkeypox Model: Determination of the Minimal Effective Dose and Human Dose Justification. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2009 May [cited 2024 Sep 16];53(5):1817. Available from:

/pmc/articles/PMC2681496/

22. Hill QA, Harrison LC, Padmakumar AD, Owen RG, Prasad KR, Lucas GF, et al. A fatal case of transplantation-mediated alloimmune thrombocytopenia following liver transplantation. *Hematology* [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2024 Sep 16];22(3):162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764999/>
23. Leeds JM, Fenneteau F, Gosselin NH, Mouksassi MS, Kassir N, Marier JF, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to determine the dose of ST-246 to protect against smallpox in humans. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Sep 16];57(3):1136–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254433/>
24. GlobeNewswire. SIGA Announces Health Canada Regulatory Approval of Oral [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/12/01/2344305/9738/en/SIGA-Announces-Health-Canada-Regulatory-Approval-of-Oral-TPOXX.html>

Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Reporte de búsqueda actualización 2024

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	11/09/2024
Rango de fecha de búsqueda	2022 a 2024
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	((("tecovirimat"[All Fields] AND "smallpox virus"[All Fields]) OR "monkeypox"[All Fields]) AND (meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))
Referencias identificadas	13

Reportes de búsqueda 2022

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	1/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	((("tecovirimat"[All Fields] AND "smallpox virus"[All Fields]) OR "monkeypox"[All Fields]) AND (meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))
Referencias identificadas	131

Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Google Scholar
Fecha de búsqueda	01/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	"tecovirimat" AND "monkeypox"=299
Referencias identificadas	Los primeros 20 registros
Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Agencias (FDA y EMA)
Fecha de búsqueda	01/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	"tecovirimat"
Referencias identificadas	2

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

