

CUNDINAMARCA
¡REGIÓN
Que Progresa!
EN SALUD

ANTIVIRALES
VIRUELA SIMICA

Carlos A. Solorzano
Infectologo SDS Cundinamarca
Grupos IAAS

Gobernación de
Cundinamarca



AGENDA



Taxonomía



Frecuencia del evento



Ciclo de replicación



Gestión terapéutica



Vacunación



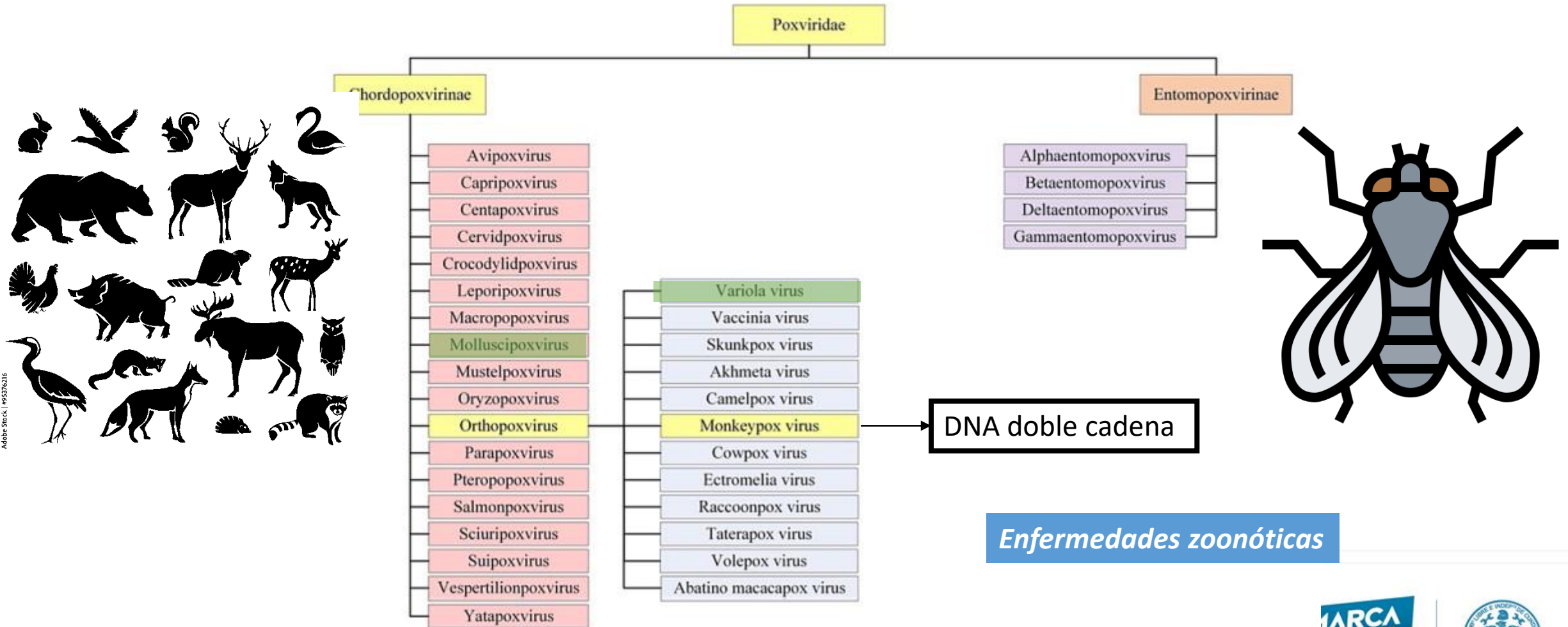
Antivirales



Conclusiones



TAXONOMIA



CASOS NACIONALES



INS




VIRUELA SÍMICA (MONKEYPOX)



MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha de actualización
26 de septiembre de 2022

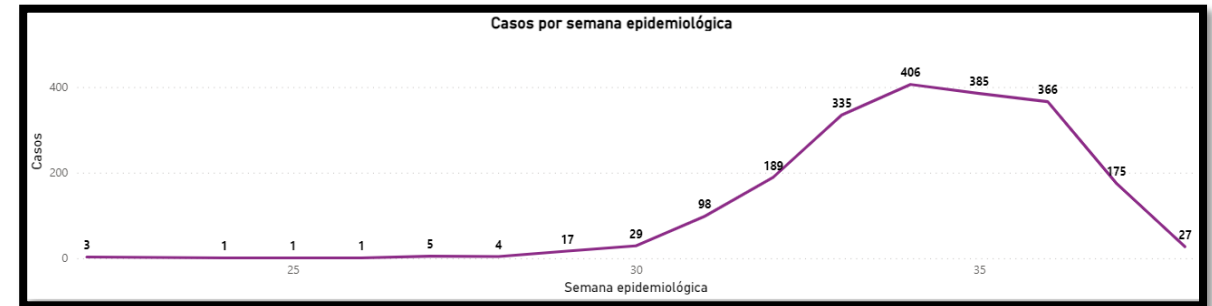
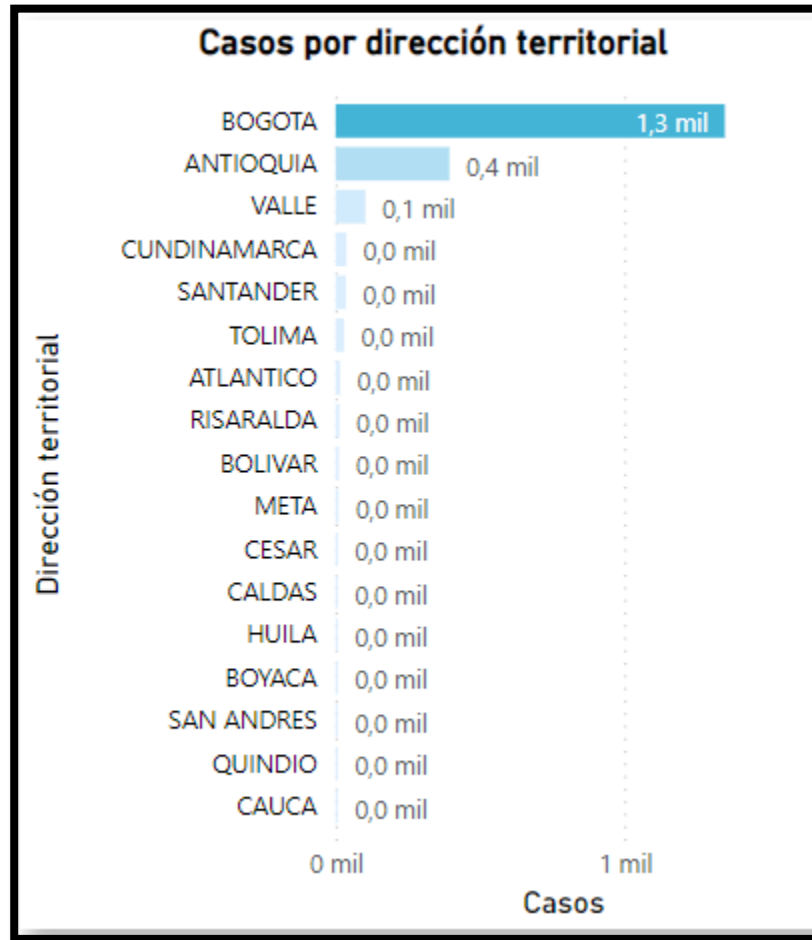
Dirección territorial		Municipio	Grupo de edad	Sexo	Pertenencia étnica		Fuente	
Todas		Todas	Todas	Todas	Todas		Todas	
		Casos 2.042	Activos 958	Tasa por 100.000 hab. 3,96	Hospitalizados 67 3,3 %	Fallecidos 0 0,0 %	 Hombres 2.011 98,5 %	 Mujeres 31 1,5 %

Fuente INS 26 de septiembre de 2022.

<https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Enfermedades-emergentes.aspx>



CASOS NACIONALES



Fuente INS 26 de septiembre de 2022.

<https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Enfermedades-emergentes.aspx>

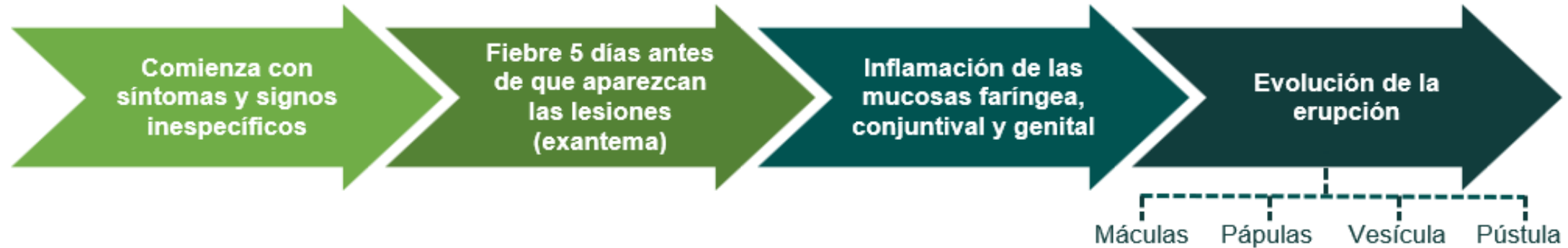


Características clínicas y complicaciones

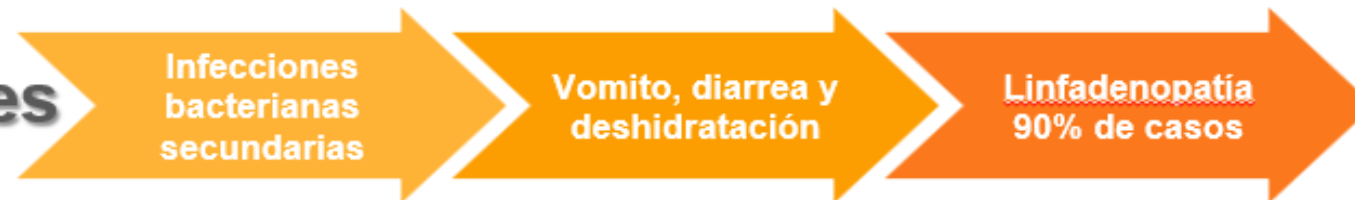
Viruela Símica



Características clínicas



Complicaciones



Celulitis
Úlceras corneales
Neumonía
Encefalitis
Sepsis / Choque

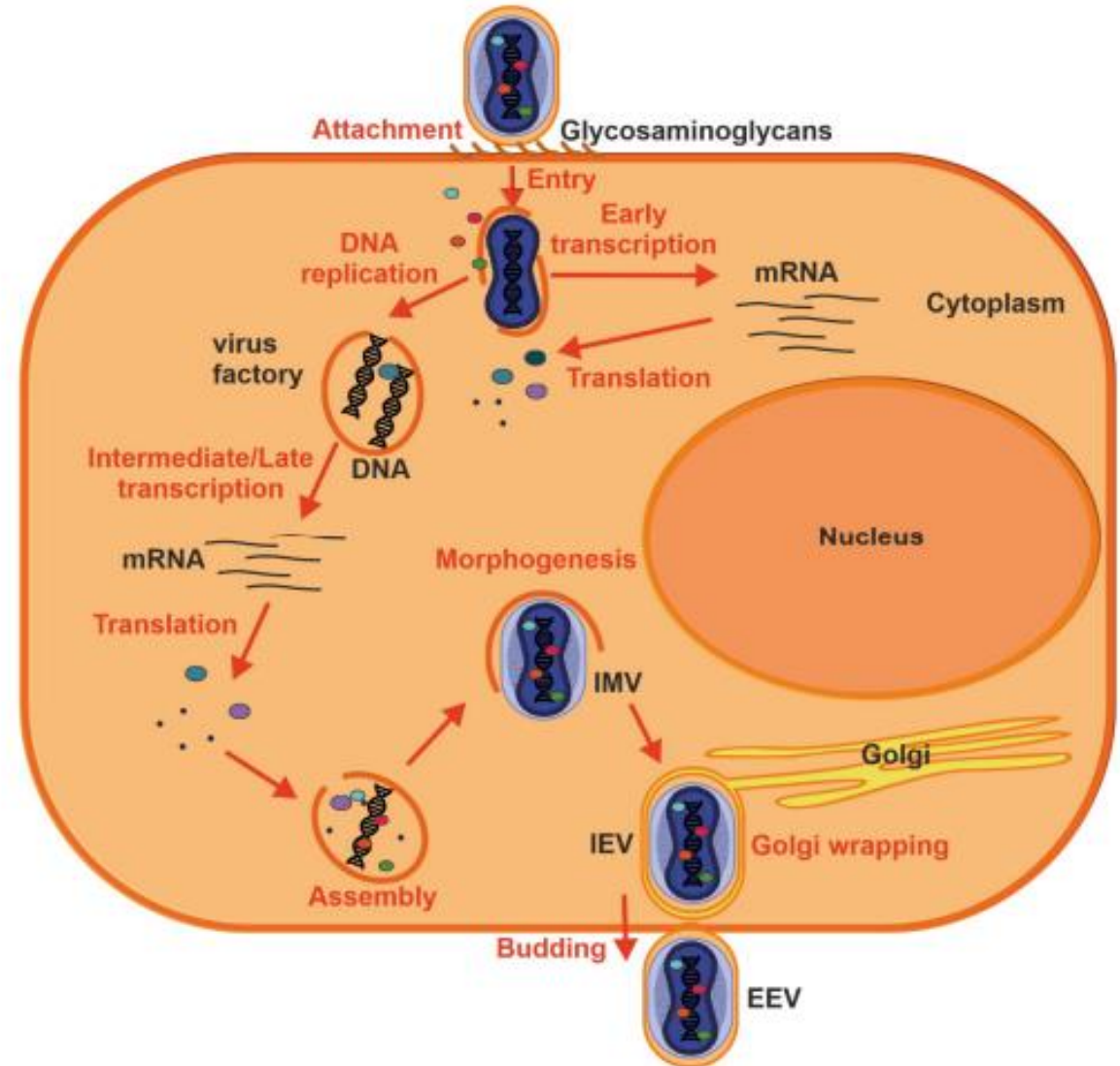
Fuente: Petersen et al, 2019. Human Monkeypox

Fuente INS- Julio 2022

Kaler J, et al. Cureus 14(7): e26531.



CICLO DE REPLICACION



VACUNACION

ACAM 2000

2da generación

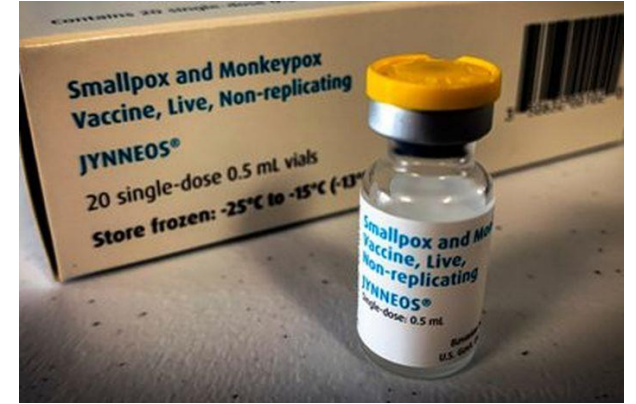
1. > 1 AÑO
2. Inmunidad máxima se alcanza 4 semanas después de la administración
3. Eficacia de DRYVAX 85 % efectividad (vacuna primera generación) datos de RDC



VACUNACION

JYNNEOS

3ra generación



1. Virus vaccinia de replicación deficiente
2. Autorizado como una serie de dos inyecciones subcutáneas, con 4 semanas de diferencia
3. Recomendado por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización como profilaxis **previa a la exposición** para **personal de laboratorio** y otro personal con **exposición ocupacional** a los ortopoxvirus

VACUNACION

JYNNEOS

1. Se recomiendan dosis de refuerzo cada 2 años para las personas expuestas a la viruela del simio
2. **CONTRAINDICACION** , alergia a componente de la vacuna
3. **EFFECTOS SECUNDARIOS**
 - Reacción lugar de aplicación de la vacuna
 - Efectos serios son raros
 - Administrada en pacientes con VIH e inmunosupresión.



POST EXPOSICION (PEP)

ESTRATEGIAS

1. **NO hay datos de PEP en brote actual**
2. Aunque estudios previos muestran los siguientes resultados:
 - Prevenir la enfermedad si se administra dentro de los 4 días posteriores a la exposición
 - Reducir la gravedad de la enfermedad si se administra entre 4 y 14 días de exposición

POST EXPOSICION (PEP)

ESTRATEGIAS

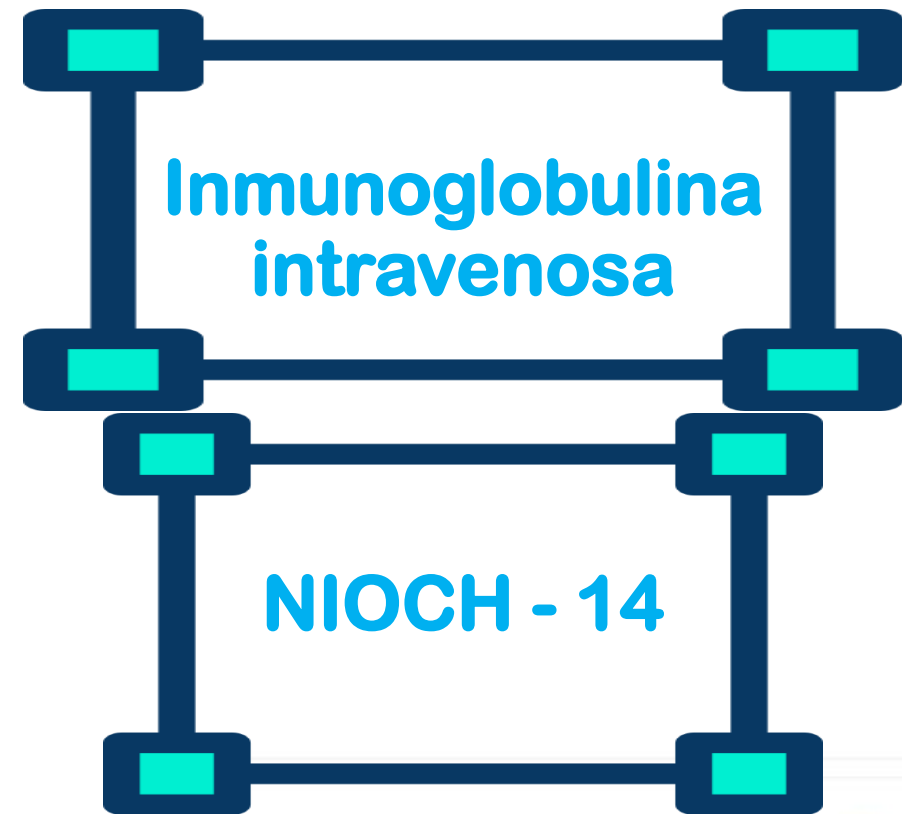
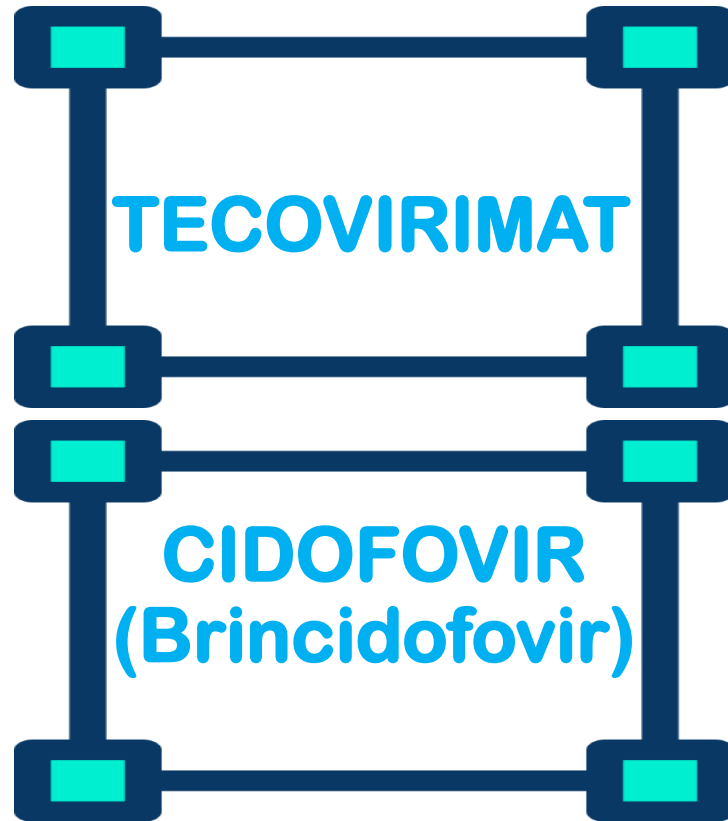
PEP para personas con exposición confirmada a la viruela del simio a través de la salud pública, rastreo de contactos o evaluaciones de exposición al riesgo

PEP++ para personas con presunta exposición a la viruela del simio

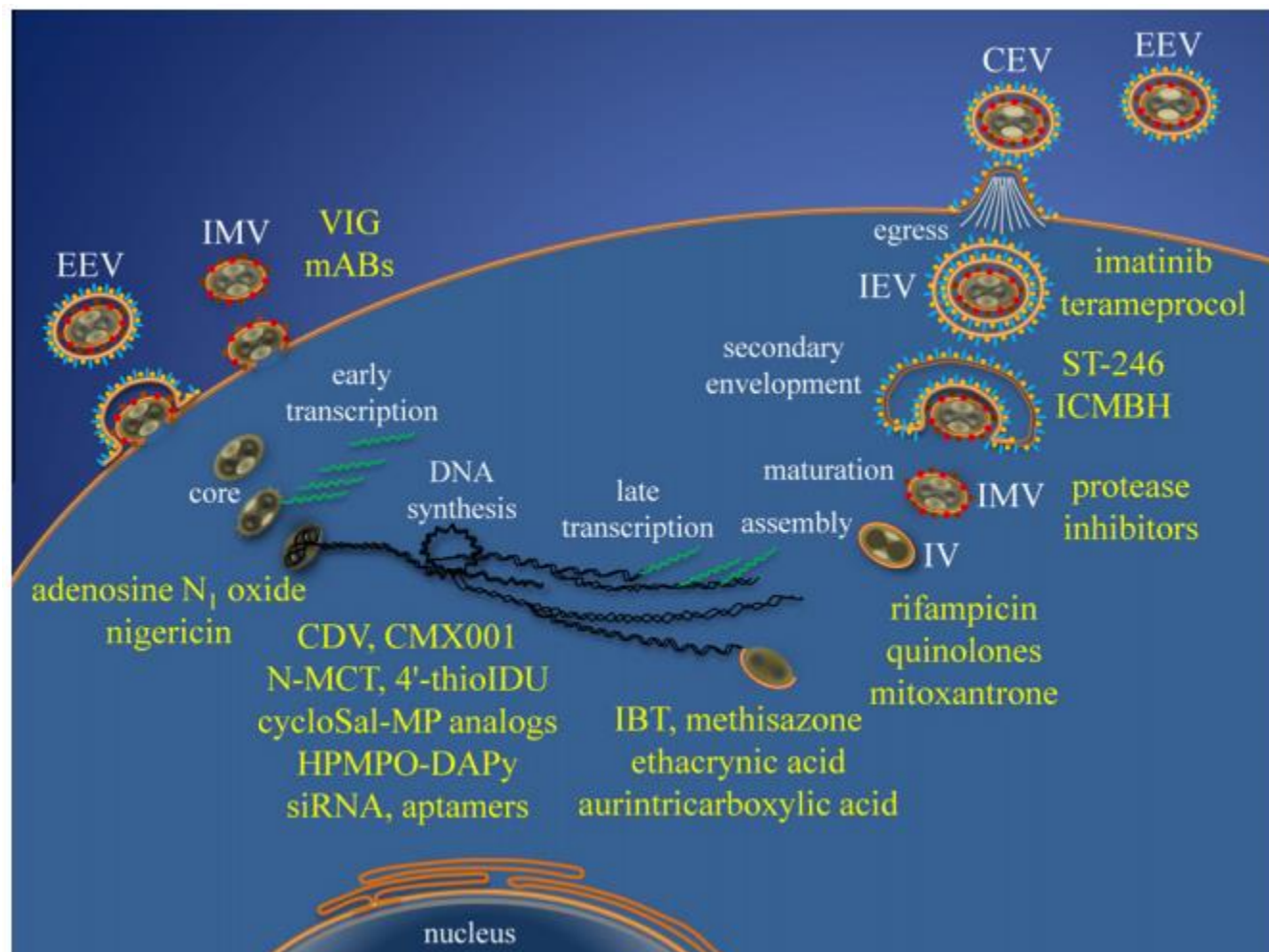
<http://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/faq.html#Eligible-mpox>



TRATAMIENTO

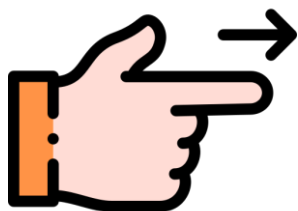


TRATAMIENTO



Prichard MN, Kern ER. Orthopoxvirus targets for the development of new antiviral agents. Antiviral Res. 2012 May;94(2):111-25.





Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK



Hugh Adler, Susan Gould, Paul Hine, Luke B Snell, Waison Wong, Catherine F Houlihan, Jane C Osborne, Tommy Rampling, Mike BJ Beadsworth, Christopher JA Duncan, Jake Dunning, Tom E Fletcher, Ewan R Hunter, Michael Jacobs, Saye H Khoo, William Newsholme, David Porter, Robert J Porter, Libuše Ratcliffe, Matthias L Schmid, Malcolm G Semple, Anne J Tunbridge, Tom Wingfield*, Nicholas M Price* on behalf of the NHS England High Consequence Infectious Diseases (Airborne) Network†

	2018			2019	2021		
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Monkeypox viral DNA detected							
Blood	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Nose or throat swab	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Urine	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Antivirals received	Brincidofovir 200 mg (one dose) orally	Brincidofovir 200 mg (two doses) orally	Brincidofovir 200 mg (two doses) orally	None	None	None	Tecovirimat 600 mg twice daily for 2 weeks orally
Day of illness treatment commenced†	7	6	7	–	–	–	5
Complications of treatment	Transaminitis (peak ALT 331 U/L)	Transaminitis (peak ALT 550 U/L)	Transaminitis (peak ALT 127 U/L), nausea, and abdominal discomfort	–	–	–	None
Duration of hospitalisation with monkeypox, days	26	27	35	39	13	22	10
Outcome of monkeypox infection	Full recovery	Full recovery	Full recovery	Full recovery	Full recovery	Full recovery	Full recovery

HCID=high consequence infectious disease. MVA=modified vaccinia Ankara. ALT=alanine transaminase. *Age ranges rather than exact ages are given for patient anonymity. †Onset of illness was defined as the first identification of skin lesions by the patient or carers.



TRATAMIENTO

TECOVIRIMAT



- Aun experimental
- **APROBADO** para tratamiento de viruela (Animal rules)
 - EEUU enero 2022 – Canadá autorizado – Brasil ANVISA uso de emergencia

<http://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/faq.html#Eligible-mpox>



TRATAMIENTO

TECOVIRIMAT

- Antiviral que inhibe la propagación viral a las células no infectadas
- Afecta proteína **VP37** del *Orthopoxvirus*
 - **VP 37** *codificada por un gen altamente conservado en todos los miembros del genero.*
 - *Impide la formación de viriones envueltos con competencia para el egreso (célula - celula).*
- La eficacia se establece con base en estudios en modelos animales.

TRATAMIENTO

TECOVIRIMAT

**Realización de ensayos clínicos
para viruela no es factible ni
ético**

**Restricciones
científicas/logísticas con el uso
del virus variólico en animales
modelos**

**La eficacia se estableció en base a estudios de
primates no humanos
infectados con viruela del simio (MPX) y conejos
infectados con viruela del conejo (RPX)**

**Estos estudios demostraron una mejor
supervivencia en animales que recibieron
tecovirimat comparado con animales que
recibieron placebo**

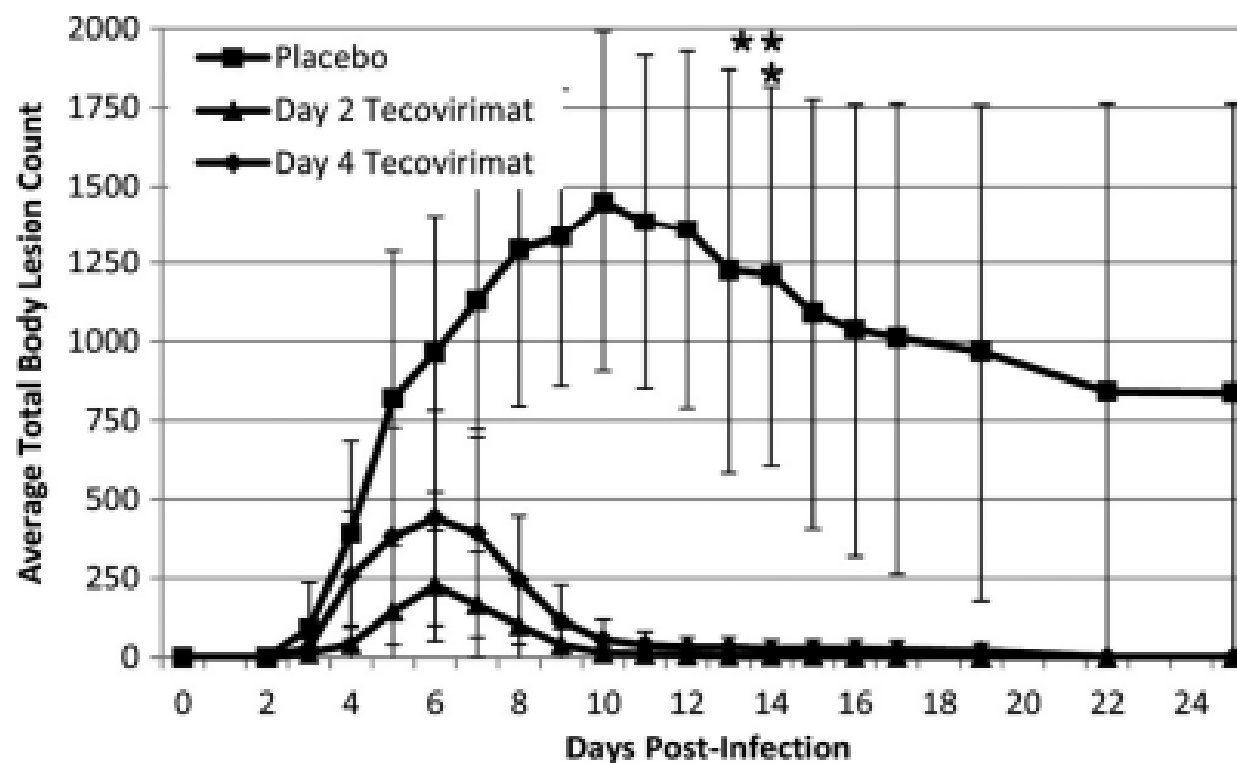
<http://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/faq.html#Eligible-mpox>

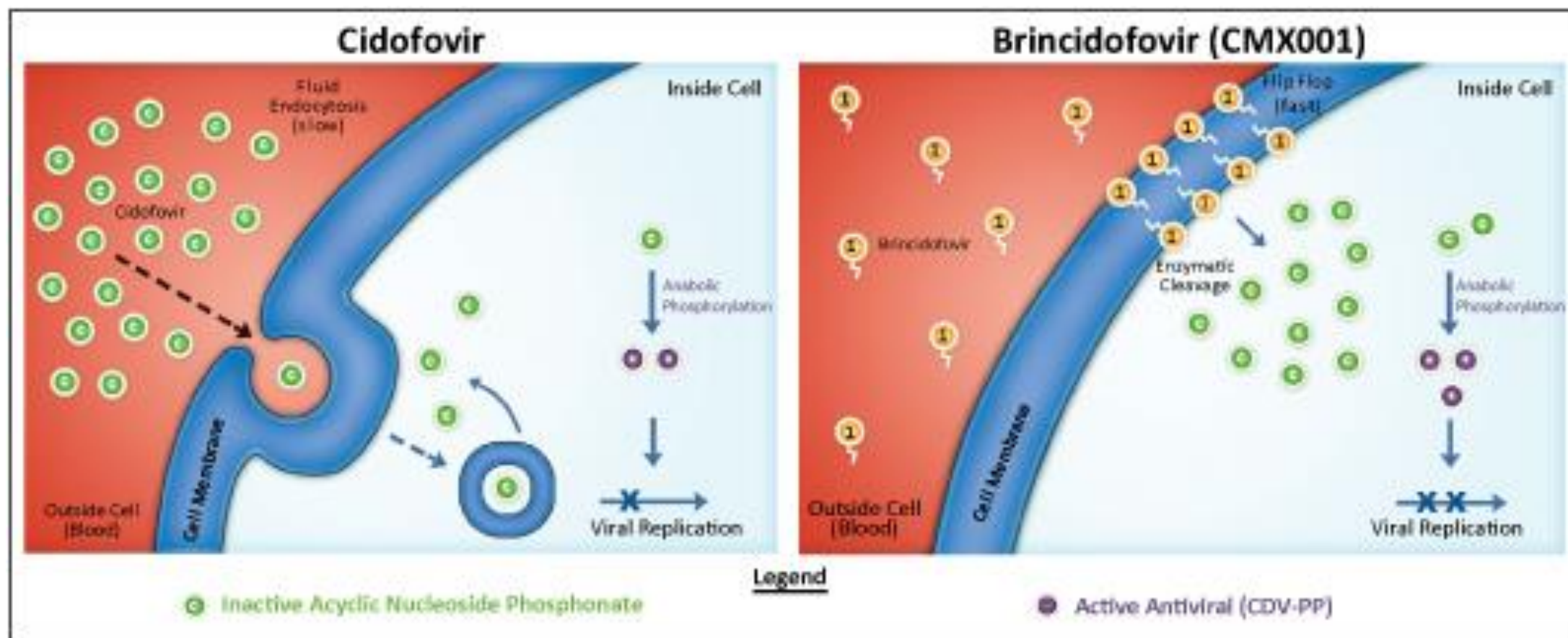


Efficacy of Tecovirimat (ST-246) in Nonhuman Primates Infected with Variola Virus (Smallpox)

Eric M. Mucker,^a Arthur J. Goff,^a Joshua D. Shamblin,^a Douglas W. Grosenbach,^b Inger K. Damon,^c Jason M. Mehal,^d Robert C. Holman,^d Darin Carroll,^c Nadia Gallardo,^c Victoria A. Olson,^c Cody J. Clemmons,^c Paul Hudson,^c Dennis E. Hruby^b

United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID), Fort Detrick, Frederick, Maryland, USA^a; SIGA Technologies, Inc., Corvallis, Oregon, USA^b; Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA^c; Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, CDC, Atlanta, Georgia, USA^d





OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA VIRUELA SÍMICA

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Revisión rápida, septiembre del 2022

OPS

Organización
Panamericana
de la Salud

Organización
Mundial de la Salud

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

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

Intervención	Estudios incluidos con resultados (n = 3)	Estudios registrados (n = 5)	Mortalidad	Prevención de la infección	Mejoría clínica	Eventos adversos graves	Hospitalizaciones	Eventos adversos leves
Tecovirimat	3	4						
Cidofovir	0	0						
Inmunoglobulina intravenosa <i>vaccinia</i>	0	0						
Brincidofovir	0	1						



CUNDINAMARCA
¡REGIÓN
Que Progresa!



OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA VIRUELA SÍMICA

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Revisión rápida, septiembre del 2022

OPS

Organización
Panamericana
de la Salud

Organización
Mundial de la Salud

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

Intervención	Estudios incluidos con resultados (n = 2)	Estudios registrados (n = 4)	Mortalidad	Prevención de la infección	Mejoría clínica	Eventos adversos graves	Hospitalizaciones	Eventos adversos leves
Tecovirimat	2	4						
Cidofovir	0	0						
Inmunoglobulina intravenosa <i>vaccinia</i>	0	0						
Brincidofovir	0	0						

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





Cuadro R3. Resumen de hallazgos de las potenciales opciones terapéuticas para la viruela símica (n = 10), agosto del 2022

	Intervención	Resumen de hallazgos
1	Tecovirimat	Se encontraron 7 ECA registrados (3 muestran resultados) y 6 ENA (2 registros de uso MEURI). Los ECA que mostraron resultados valoraron parámetros de farmacocinética y seguridad en personas sanas. A pesar de que los estudios no encontraron eventos adversos graves en relación con el grupo control, se requiere más evidencia debido a que no alcanzan el tamaño óptimo de la intervención y el número de eventos para este desenlace es escaso. Podrían aumentar los eventos adversos leves. No se notificaron otros desenlaces importantes como mortalidad y hospitalizaciones, entre otros.
2	Brincidofovir	Se encontró 1 ECA que tiene el objetivo de valorar la farmacocinética y la seguridad en personas adultas sanas. Este estudio aún no presenta resultados publicados.
3	Cidofovir	Actividad documentada contra poxvirus en estudios <i>in vitro</i> y en animales. No hay información clínica disponible.
4	Inmunoglobulina vaccinia intravenosa	No hay información clínica disponible.

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



ANNEX 4. SUMMARY OF REGULATORY LICENSING OF ANTIVIRALS FOR MONKEYPOX

	Tecovirimat	Brincidofovir	Cidofovir
Treatment dose, route, duration (adults) (65,66,71,73,76)	<p>Dose</p> <p><u>Oral</u> 600mg PO every 12 hours</p> <p><u>Intravenous*</u> 3 kg to < 35 kg: 6 mg/kg every 12 hours 35 kg to < 120 kg: 200 mg every 12 hours > 120 kg: 300 mg every 12 hours</p> <p>*Must be administered over 6 hours</p> <p>Duration 14 days</p>	<p>Dose</p> <p><u>Oral</u> < 10 kg: 6 mg/kg 10–48 kg: 4 mg/kg > 48 kg: 200 mg (20 mL)</p> <p>Duration Once weekly for 2 doses, on days 1 and 8</p>	<p>Dose</p> <p><u>Intravenous</u> 5 mg/kg IV once weekly</p> <p>Must be given with oral probenecid: 2 grams 3 hours prior to each dose and 1 gram at 2 and 8 hours after completion of the infusion</p> <p>Must be given with at least 1 L of 0.9% normal saline over a 1–2 hour period before each infusion</p> <p>Duration Once weekly × 2 weeks, then once every other week (based on treatment for CMV retinitis)</p>



	TECOVIRIMAT	BRINCIDOFOVIR	CIDOFOVIR
Embarazo	No datos	No recomendada (embriotoxicidad en animales)	Clase C
Lactancia	Desconocido	No recomendado	Desconocido
PEP	No datos	No datos	No datos
Mecanismo de acción	Inhibe actividad VP37	Inhibe polimerasa (síntesis DNA)	Inhibe DNA polimerasa
Autorización Viruela humana	EMA 2022 FDA 2021 CANADA2021	FDA 2021 EMA 2016	CDC (EA)

¿ Y EN CONCLUSIÓN ?

- La prevención del evento sigue siendo clave en el control de la transmisión
- La gestión terapéutica se basa actualmente en control de síntomas y complicaciones
- La vacunación y las terapias antivirales siguen en desarrollo.
- Se requieren EAC que evalúen eficacia y seguridad.
- TECOVIRIMAT hasta ahora es el prototipo por perfil de seguridad.

