

## NOTIFICACIONES BREVES SOBRE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN EMERGENCIAS DE SALUD VIRUELA DEL MONO

### 1-¿Qué se sabe del VIRUS?

La viruela del mono es una infección zoonótica viral, endémica en ciertas partes de África. Los casos fuera de África se han relacionado con viajes internacionales o animales importados. Sin embargo, en mayo de 2022, se informó un brote de viruela del simio en regiones no endémicas. En julio de 2022, la Organización Mundial de la Salud declaró este brote como una emergencia de salud pública de interés internacional <sup>1</sup>.

El agente causal es un ortopoxvirus que pertenece al mismo género que variola (agente causante de la viruela) y los virus vaccinia (virus utilizado en la vacuna contra la viruela).

Existen dos cepas distintas de viruela del simio en diferentes regiones geográficas de África. El clado 1 ha sido responsable de la enfermedad en la cuenca del Congo, mientras que el clado 2 se ha aislado en África Occidental. La cepa aislada de África Occidental es menos virulenta y carece de varios genes presentes en la cepa de África Central. <sup>2</sup>

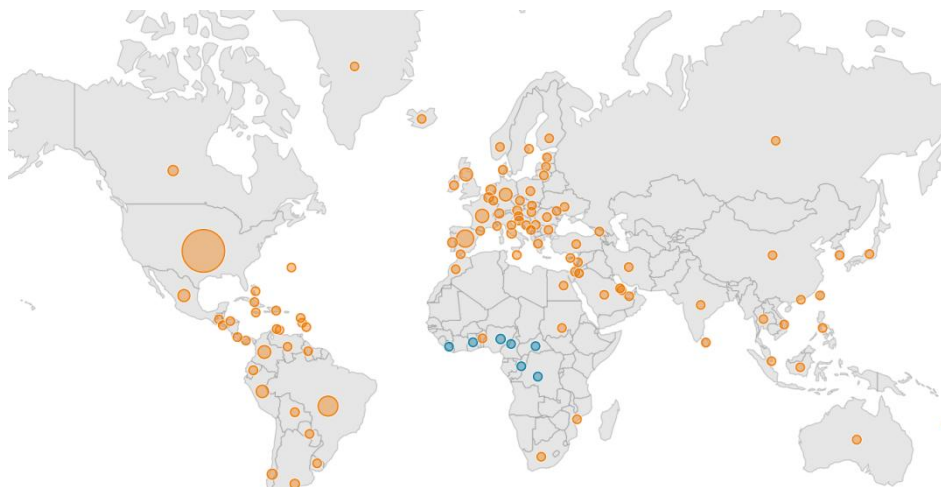
Puede haber una tercera cepa relacionada con el clado 2 (clado 2b o clado 3) que se identificó en el brote europeo/norteamericano de 2022. Los datos de la secuencia inicial de 15 aislamientos indican que hay más mutaciones de las esperadas en el genoma del ADN, lo que plantea la posibilidad de que el virus circulante esté experimentando una adaptación humana acelerada. <sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA DEL BROTE MUNDIAL DE VIRUELA DEL MONO: 2022

Al 15 de Noviembre de 2022, existe registro de 79.655 casos confirmados, de los cuales el 99% se encuentra en lugares que históricamente no han reportado viruela del simio, con afectación total de 110 países.

<sup>4</sup>

Fuente: CDC



La transmisión puede ser de animal a humano, y también de persona a persona. En este último caso, la transmisión del virus puede ocurrir de varias maneras: (1) contacto directo con lesiones o fluidos corporales infecciosos<sup>5</sup>; (2) contacto indirecto a través de fómites, aunque ésta parece no ser una fuente común de infección<sup>6</sup>; (3) secreciones respiratorias, aunque es posible que se requiera un contacto cara a cara prolongado para que la transmisión se produzca por esta vía<sup>7</sup>; (4) transmisión vertical de la madre al feto<sup>8</sup>; (5) transmisión sexual: la mayoría de los casos se han identificado en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), lo que lleva a la hipótesis de que puede haber propagación debido al contacto cercano durante la actividad sexual<sup>9</sup>. En este momento, no se sabe si la viruela del mono se puede propagar a través del semen, los fluidos vaginales u otros fluidos corporales, aunque se ha detectado ADN viral en el semen<sup>10</sup>.

### **Argentina y Mendoza**

En el país se han notificado un total de 808 (08-11-22), según la Dirección Nacional de Epidemiología (Boletín 626/SE 44). La mediana de edad de los casos es de 34 años con un mínimo de 10 años y un máximo de 61 años. El 66,5% de los casos confirmados se registraron en residentes de la CABA y junto con las provincias de Buenos Aires y Córdoba, concentran el 94,7% de los casos). En la Provincia de Mendoza al 8 de noviembre de 2022 se han notificado 2 casos. (fte. Dirección de Epidemiología-MSalud)<sup>11</sup>

## **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA**

El período de incubación suele ser de 5 a 13 días, pero puede oscilar entre 4 y 21 días, mientras que el período de contagio comienza con la aparición de los síntomas hasta la desaparición de las lesiones cutáneas para la transmisión por contacto directo, y aproximadamente por 3 semanas para el contagio por vía respiratoria<sup>12</sup>.

Los síntomas sistémicos son comunes y pueden ocurrir antes de que aparezca la erupción (etapa prodrómica) o poco después (etapa clínica temprana) e incluyen fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, dolor de espalda, mialgia y fatiga<sup>12</sup>. La erupción cutánea dura dos o tres semanas. Generalmente comienza como máculas de 2 a 5 mm de diámetro. Posteriormente, las lesiones evolucionan a pápulas, vesículas y luego pseudopústulas. Muchas veces desarrollan una umbilicación central característica<sup>13</sup>, son dolorosas. El número de lesiones varía de unas pocas a cien. Con frecuencia se localizan en las áreas anogenital y peri oral, y algunos desarrollan una pequeña cantidad de lesiones en el tronco o las áreas del cuerpo. Algunas manifestaciones de la enfermedad pueden ser graves e incluyen proctitis, conjuntivitis, encefalitis, bronconeumonía y miocarditis. La proctitis se presenta con síntomas que incluyen dolor anorrectal, tenesmo y secreción purulenta o sangrado, que pueden o no estar asociados con lesiones vesiculares o pustulosas visibles en el área perianal. Los pacientes con proctitis suelen tener antecedentes de practicar sexo anal-receptivo y presentan con mayor frecuencia síntomas sistémicos tempranos antes de desarrollar lesiones cutáneas, y con frecuencia requiere la hospitalización de los pacientes para el manejo del dolor o incluso de perforación de la pared rectal<sup>14</sup>.

## **2- ¿Qué OPCIONES TERAPÉUTICAS existen?**

### **TRATAMIENTO**

El manejo de los pacientes con viruela del simio implica el tratamiento de sostén. Se describen a continuación las terapias en desarrollo y su estado.

#### **Tratamiento de sostén:**

Muchos pacientes con viruela del simio tienen una enfermedad leve y se recuperan sin intervención médica.

Algunos pacientes pueden necesitar medicamentos para aliviar el dolor (p. ej., para el dolor relacionado con la proctitis o la amigdalitis).

La atención de apoyo que requiere hospitalización puede estar justificada para aquellos que tienen o están en riesgo de deshidratación (por ejemplo náuseas, vómitos, disfagia, amigdalitis

grave), aquellos que requieren un manejo más intensivo del dolor y aquellos que experimentan enfermedades graves o complicaciones.

### Terapia antiviral:

En la actualidad existen cuatro antivirales en estudio para el tratamiento de la viruela símica. Hasta el momento, la ANMAT no ha autorizado la comercialización de ninguno de ellos para la viruela símica. Algunos de estos medicamentos fueron aprobados para el tratamiento de la viruela en base a modelos animales y estudios de dosis y seguridad en humanos sanos, pero se espera que tengan la misma actividad contra la viruela del mono.

### TECOVIRIMAT

El tecovirimat actúa mediante la inhibición de la actividad de la proteína VP37 (género ortopoxvirus) y bloquea su interacción con Rab9 GTPasa celular y TIP47, evitando la formación de viriones envueltos, paso esencial para la diseminación viral dentro de un huésped infectado.

En Estados Unidos, la FDA aprobó su uso para el tratamiento de la viruela en Julio de 2018<sup>15</sup>. En Mayo de 2022 amplió su indicación para la viruela símica en el marco de Uso Compasivo con vigilancia adicional<sup>16</sup>, al igual que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>17</sup>. La indicación de tecovirimat está limitada a las siguientes situaciones: pacientes con enfermedad grave (encefalitis, miocarditis, conjuntivitis, bronconeumonía), pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades graves (menores de 8 años, inmunocomprometidos), paciente con afectación de sitios que generalmente se asocian a dolor intenso o que pueden provocar secuelas como cicatrización con estenosis<sup>18</sup>. La dosis: 600mg c/12hs por 14 días. En los ensayos clínicos en curso no se incluyen desenlaces críticos (mortalidad, reducción de hospitalizaciones).

A continuación, se detallan las características principales de los estudios de Tecovirimat<sup>19</sup>.

ESTUDIO	TÍTULO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	EFECTO DE LA INTERVENCIÓN	FASE	PUBLICACIÓN
NCT04392739	Safety, Tolerability and PK of TPOXX in Adults Weighing More Than 120 KG	Adultos sanos	600mg de tecovirimat, 2 veces al día por 7 días	NO HAY INFORMACIÓN DE RESULTADOS	COMPLETADO	Mayo 2020
NCT00728689	Phase I Trial of an Investigational Small Pox Medication	Adultos sanos: 12 personas	Grupo 1: ST-246 Forma I (Monohidrato) seguido de 10 días de forma V (hemihidrato). Grupo 2: ST-246 hemihidrato seguido de monohidrato.	No hubo efectos adversos serios	COMPLETADO	Agosto 2008
NCT05534984	Study of Tecovirimat for Human Monkeypox Virus (STOMP)	Adultos con Monkeypox	Tecovirimat 14 días Vs. Placebo 2:1. N:530	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS	RECLUTANDO	NO PUBLICADO
NCT04971109	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of TPOXX When Administered Orally for 28 Day	Adultos sanos	Tecovirimat 600mg 2 veces por día por 28 días Vs. Placebo N: 445	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS	RECLUTANDO	NO PUBLICADO
NCT00907803	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) of the Anti-Orthopox Drug, ST-246 (246-Safety)	Adultos sanos	Grupo 1: tecovirimat 400mg 14 días. Grupo 2: Tecovirimat 600mg 14 días. Grupo 3: Placebo 14 días. N: 107	No se reportaron efectos adversos serios.	COMPLETADO	NO PUBLICADO
NCT00431951	Phase I, Escalating, Multiple-Dose, ST-246 Safety, Tolerability and	Adultos sanos	Grupo 1: 250, 400 u 800mg por día por 21 días. Grupo 2: Placebo	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS	COMPLETADO	NO PUBLICADO

	Pharmacokinetics 21-Day Trial in Healthy Volunteers (SIGA-246-002)					
NCT02080767	Tecovirimat (ST-246) Treatment for Orthopox Virus Exposure	Adultos expuestos a (Viruela o viruela símica)	Tecovirimat 600mg por día	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS		NO PUBLICADO
NCT02474589	A Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Anti-Orthopoxvirus Compound Tecovirimat (SIGA246-008)	Adultos sanos N: 449	Grupo 1: Tecovirimat 600mg dos veces por día. Grupo 2: placebo.	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS	COMPLETADO	NO PUBLICADO
NCT03972111	A Phase 4, Observational Field Study to Evaluate TPOXX in Patients With Smallpox	Niños y adultos con viruela (smallpox) sospechada, probable o confirmada	Tecovirimat 600mg, 2 veces por día por 14 días, vía oral.		AÚN NO COMIENZA A RECLUTAR	
NCT05380752	Tecovirimat Intravenous Treatment for Orthopox Virus Exposure (TPOXX IV)	Adultos con enfermedad por orthopox virus sospechosa o confirmada con contraindicación de vía oral	Tecovirimat intravenoso 10mg/ml	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS		NO PUBLICADO
NCT05597735	A Phase III Trial to Assess the Efficacy and Safety of Tecovirimat in Patients With Monkeypox Virus Disease (UNITY)	Mayores de 13 años con Viruela del mono	Grupo 1: Tecovirimat 600mg cada 12hs por 14 días Grupo 2: Placebo		AÚN NO COMIENZA A RECLUTAR	
NCT05534165	Tecovirimat in Non-hospitalized Patients With Monkeypox (PLATINUM-CAN)	Adultos con Viruela del Mono confirmada o probable sin criterios de hospitalización.	Grupo 1: Tecovirimat 600mg 2 veces por día Grupo 2: Placebo		AÚN NO COMIENZA A RECLUTAR	
NCT05559099	Tecovirimat for Treatment of Monkeypox Virus	Niños y adultos con Viruela símica confirmada	Grupo 1: Tecovirimat vía oral, dosis ajustada a peso Grupo 2: Placebo	NO HAY RESULTADOS PUBLICADOS	RECLUTANDO	

## CIDOFOVIR

Cidofovir demuestra actividad *in vitro* contra varios virus de ADN, incluidos los herpesvirus, adenovirus, poliomavirus, papilomavirus y poxvirus. El cidofovir también retiene la actividad contra el virus del herpes simple (VHS) timidina quinasa negativa y el CMV fosfotransferasa negativa, que son virus mutantes resistentes al aciclovir y al ganciclovir. La eficacia clínica se ha demostrado sólo contra CMV. Su utilidad clínica en infecciones causadas por otros patógenos virales aún no se ha demostrado<sup>20</sup>. La toxicidad más importante del cidofovir es la nefrotoxicidad dependiente de la dosis. Estados Unidos y Europa ha sido aprobado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida y función renal normal.

El fármaco está contraindicado en personas con proteinuria o creatinina sérica inicial superior a 1,5 mg/dl. El cidofovir se ha asociado con una disminución de la función renal y la aparición de un síndrome de tipo Fanconi<sup>21</sup>.

## BRINCIDOFVIR

Brincidofovir es un análogo del cidofovir, que se puede administrar por vía oral y no parece tener toxicidad renal. En los Estados Unidos, este agente fue aprobado para el tratamiento de la viruela en junio de 2021<sup>22</sup> pero aún no está disponible para su uso. **No hay datos sobre su eficacia clínica.**

Solo hay datos publicados limitados sobre el uso de brincidofovir para el tratamiento de la viruela del simio. Los modelos animales muestran que es probable que sea un tratamiento eficaz de las infecciones por ortopoxvirus<sup>23</sup>

### 3- ¿QUÉ CONDUCTA SE PUEDE RECOMENDAR A LOS EQUIPOS DE SALUD?

Hasta el momento, no se hallaron estudios publicados con resultados de eficacia para los tratamientos farmacológicos contra la viruela símica. Sólo tres ensayos con tecovirimat han publicado resultados en personas sin la enfermedad. Aún existe incertidumbre sobre los posibles eventos adversos graves relacionados con tecovirimat. Su empleo podría asociarse a un aumento de eventos adversos leves.

La ANMAT no ha autorizado la comercialización de ninguno de los tratamientos mencionados en esta revisión. Las agencias regulatorias de Estados Unidos y Europea recientemente han autorizado bajo condiciones especiales la comercialización de tecovirimat para el tratamiento de la viruela símica para dar una rápida respuesta a la actual emergencia sanitaria, siempre en el contexto de ensayos clínicos, y únicamente para personas con enfermedad severa o con riesgo de progresión a enfermedad severa. Los CDC estadounidenses y la OMS han recomendado que cualquier tratamiento o intervención se utilice en el contexto de ensayos clínico o mediante empleo monitoreado ("Uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales" MEURI).<sup>24,25</sup>

#### IMPORTANTE

Cualquier intervención sobre esta condición debe respetar los lineamientos internacionales en cuanto a uso racional para medicamentos que aún no han demostrado eficacia clínica en seres humanos.

Dado que por el momento se trata de medicamentos experimentales su uso debe ser en el contexto de ensayos clínicos o dispositivos con vigilancia especial.

La notificación de casos y las medidas preventivas y /o paliativas son las recomendaciones actuales para el abordaje de casos de Viruela Símica.

FECHA DE ELABORACIÓN: 15 de Noviembre de 2022

COMO DIFUNDIR: **Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Salud Mendoza**

*Notificación breve sobre intervenciones terapéuticas en emergencias de salud viruela del mono.*

*"Por un uso racional y eficiente de las terapias, con las personas al centro de los esfuerzos"*

## 4 - BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Segunda reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) (RSI) en relación con el brote de viruela símica en varios países. [https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox) (Consultado el 25 de julio de 2022).

<sup>2</sup> Chen N, Li G, Liszewski MK, Atkinson JP, Jahrling PB, Feng Z, Schriewer J, Buck C, Wang C, Lefkowitz EJ, Esposito JJ, Harms T, Damon IK, Roper RL, Upton C, Buller RM. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology*. 2005 Sep 15;340(1):46-63. doi: 10.1016/j.virol.2005.05.030. PMID: 16023693; PMCID: PMC9534023.

<sup>3</sup> Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, Mixão V, Ferreira R, Santos D, Duarte S, Vieira L, Borrego MJ, Nuncio S, de Carvalho IL, Pelerito A, Cordeiro R, Gomes JP. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1569-1572. doi: 10.1038/s41591-022-01907-y. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35750157; PMCID: PMC9388373.

<sup>4</sup> Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>

<sup>5</sup> Zachary KC, Shenoy ES. Monkeypox transmission following exposure in healthcare facilities in nonendemic settings: Low risk but limited literature. *Infect Control HospEpidemiol*. 2022 Jul;43(7):920-924. doi: 10.1017/ice.2022.152. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35676244; PMCID: PMC9272466.

<sup>6</sup> Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, Davidson WB, Huhn GD, Holman RC, Damon IK. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. *J Infect Dis*. 2006 Sep 15;194(6):773-80. doi: 10.1086/505880. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16941343.

<sup>7</sup> United States Centers for Disease Control and Prevention. Potential exposure to person with confirmed human monkeypox infection — United States, 2021. <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00446.asp> (Accessed on September 21, 2022).

<sup>8</sup> Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW, Martin JW, Muyembe JT. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 2017 Oct 17;216(7):824-828. doi: 10.1093/infdis/jix260. PMID: 29029147.

<sup>9</sup> Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovsky M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, Migaud P, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JI, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Aug 25;387(8):679-691. doi: 10.1056/NEJMoa2207323. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35866746.

<sup>10</sup> Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, D'Abramo A, Cicalini S, Lapa D, Pittalis S, Puro V, RivanoCapparuccia M, Giombini E, Gruber CEM, Garbuglia AR, Marani A, Vairo F, Girardi E, Vaia F, Nicastri E; INMI Monkeypox Group. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill*. 2022 Jun;27(22):2200421. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421. PMID: 35656836; PMCID: PMC9164671.

<sup>11</sup> Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico 626.SE 44. <https://www.argentina.gob.ar/salud/viruela-simica>

<sup>12</sup> Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin. Available at: <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>.

<sup>13</sup> Tree JA, Hall G, Pearson G, Rayner E, Graham VA, Steeds K, Bewley KR, Hatch GJ, Dennis M, Taylor I, Roberts AD, Funnell SG, Vipond J. Sequence of pathogenic events in cynomolgus macaques infected with aerosolized monkeypox virus. *J Virol*. 2015 Apr;89(8):4335-44. doi:

10.1128/JVI.03029-14. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25653439; PMCID: PMC4442344.

<sup>1</sup>Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, Mansinho K, Duque LM, Fernandes C, Cordeiro R, Borrego MJ, Pelerito A, de Carvalho IL, Nuncio S, Manageiro V, Minetti C, Machado J, Haussig JM, Croci R, Spiteri G, Casal AS, Mendes D, Souto T, Pocinho S, Fernandes T, Firme A, Vasconcelos P, Freitas G. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Euro Surveill.* 2022 Jun;27(22):2200424. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200424. PMID: 35656830; PMCID: PMC9164676.

<sup>15</sup>Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, Lovejoy C, Meara I, Long P, Hruby DE. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):44-53. doi: 10.1056/NEJMoa1705688. PMID: 29972742; PMCID: PMC6086581.

16 .U.S Food and Drug Administration (FDA). Tecovirimat. Published 2022. Accessed September 31, 2022.

<sup>17</sup>EMA. Tecovirimat SIGA. European Medicines Agency. Published November 10, 2021. Accessed October 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimatsiga>

<sup>18</sup>United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox. [https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html#anchor\\_1655488137245](https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html#anchor_1655488137245) (Accessed on September 16, 2022).

<sup>19</sup> Información tomada de ClinicalTrials, U.S. National Library of Medicine. Recuperado de: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=tecovirimat&cntry=&state=&city=&dist=>

<sup>20</sup> De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Oct;16(4):569-96. doi: 10.1128/CMR.16.4.569-596.2003. PMID: 14557287; PMCID: PMC207110.

<sup>21</sup>Vittecoq D, Dumitrescu L, Beaufils H, Deray G. Fanconi syndrome associated with cidofovir therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Aug;41(8):1846. doi: 10.1128/AAC.41.8.1846. PMID: 9257778; PMCID: PMC164022.

22 Chittick G, Morrison M, Brundage T, Nichols WG. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res.* 2017 Jul;143:269-277. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.009. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28093339.

<sup>23</sup>Hutson CL, Kondas AV, Mauldin MR, Doty JB, Grossi IM, Morgan CN, Ostergaard SD, Hughes CM, Nakazawa Y, Kling C, Martin BE, Ellison JA, Carroll DS, Gallardo-Romero NF, Olson VA. Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Therapeutic, Brincidofovir, in a Lethal Monkeypox Virus Animal Model. *mSphere.* 2021 Feb 3;6(1):e00927-20. doi: 10.1128/mSphere.00927-20. Erratum in: *mSphere.* 2021 Feb 17;6(1): PMID: 33536322; PMCID: PMC7860987.

24. OPS. Opciones terapéuticas para la viruela símica: síntesis de evidencia. Revisión rápida, septiembre del 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56406>

25. Organización Mundial de la Salud. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>.