

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Más allá del Tecovirimat: la búsqueda de nuevos tratamientos para la viruela del simio

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa ^{1,2,a} 

1. Laboratorio de Inmunología-Virología. Dirección de Investigación. Hospital Regional Lambayeque.
2. Grupo de Investigación en Inmunología y Virología del Norte. Lambayeque, Perú.
- a. Magíster en Biología Molecular y Bioquímica Clínica, especialista en Microbiología Clínica.

***Correspondencia:**

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa
faguilar@hrlamb.gob.pe

Resumen

Tecovirimat es un fármaco antiviral promisorio para el tratamiento de la viruela del mono. Aunque no está aprobado específicamente para esta enfermedad, se está utilizando en Estados Unidos, Canadá, el Reino Unido y partes de Europa para casos graves o de alto riesgo a través de protocolos de investigación. Su mecanismo de acción implica bloquear la interacción de la proteína VP37 viral con proteínas celulares necesarias para la salida del virus. Las vacunas contra la viruela también se usan contra el virus del mono por su similitud genética, destacando JYNNEOS y ACAM2000. No obstante, se requieren más estudios para determinar la eficacia y optimizar las dosis del Tecovirimat, considerando que su uso dirigido podría generar diversificación genética en el virus. La evidencia sugiere que el uso dirigido de fármacos y vacunas aunado al patrón actual de distribución de casos principalmente en la población de hombres que tienen sexo con hombres ejerce una fuerte presión selectiva, por lo que es crucial contar con múltiples alternativas terapéuticas y de prevención para hacer frente a la evolución viral y garantizar el control a largo plazo.

Palabras clave: Tecovirimat, fármaco antiviral, viruela del simio, evolución viral. (fuente: DeCS BIREME).

Beyond Tecovirimat: the search for new treatments for monkeypox

Abstract

Tecovirimat is a promising antiviral drug for the treatment of monkeypox. While it is not specifically approved for this disease, it is being used in the United States, Canada, the United Kingdom and parts of Europe for severe or high-risk cases through research protocols. Its mechanism of action involves blocking the interaction of the viral VP37 protein with cellular proteins necessary for virus exit. Smallpox vaccines are also used against monkeypox virus due to their genetic similarity, with JYNNEOS and ACAM2000 being highlighted. However, more studies are still needed to determine the efficacy and optimize tecovirimat doses, considering that targeted use could generate genetic diversification in the virus. Evidence suggests that the directed use of drugs and vaccines combined with the current pattern of case distribution mainly in the men who have sex with men population exerts strong selective pressure, so it is crucial to have multiple therapeutic and preventive alternatives in order to address viral evolution and ensure long-term control.

Keywords: Tecovirimat, Antiviral Drugs, Monkeypox Viral Evolution . (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El virus de la viruela del mono (mpox) es actualmente el poxvirus más relevante para la población humana, desde que se erradicó la viruela en 1979. A pesar de las medidas implementadas frente a la COVID-19, la diseminación internacional del mpox se expandió a diferentes continentes durante el 2022, lo cual representa una gran preocupación. Esto se debe a que los linajes del clado IIb, denominados virus de la viruela del mono humana (hmpox), han evidenciado la necesidad urgente de desarrollar nuevas herramientas para hacer frente a esta enfermedad ⁽¹⁾. Si bien el tecovirimat ha surgido como un tratamiento prometedor, especialmente para casos graves, su eficacia y seguridad a largo plazo aún se encuentran bajo investigación. La aparición de resistencia al tecovirimat, aunque aún es relativamente baja, plantea la necesidad de diversificar las opciones de manejo para evitar la selección de variantes resistentes y asegurar la efectividad del tratamiento ⁽²⁾.

Este documento explora la búsqueda de nuevos tratamientos para la viruela del mono más allá del tecovirimat, considerando la evolución del virus y la necesidad de estrategias más amplias para controlar su propagación. Se analizarán las limitaciones del tecovirimat, como la aparición de resistencia, y se explorarán otras opciones terapéuticas, incluyendo nuevos fármacos antivirales, terapias inmunomoduladoras y vacunas. Además, se discutirá el impacto de las vacunas en la diversificación genética del virus, tomando como ejemplo la experiencia con la vacuna contra el rotavirus. Se analizará la presión selectiva que ejercen las vacunas en poblaciones específicas y cómo esto puede conducir a la aparición de variantes resistentes.

Finalmente, se destaca la importancia de la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas para combatir la viruela del mono. Se enfatizará la necesidad de una estrategia integral que incluya no solo tratamientos, sino también medidas de prevención, vigilancia epidemiológica y educación pública para controlar la propagación de la enfermedad y minimizar el riesgo de futuras pandemias.

DESARROLLO

Tecovirimat es un fármaco antiviral que se está investigando para el tratamiento de la viruela del mono. Aunque no está aprobado específicamente para esta enfermedad, la FDA lo ha autorizado para hmpox y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) lo han puesto a disposición a través de un protocolo de investigación para casos graves o de alto riesgo y se está utilizando en Estados Unidos, Canadá, Inglaterra y algunas partes de Europa. En cuanto a mecanismo de acción, tecovirimat actúa bloqueando la interacción de la proteína VP37 del virus con las proteínas Rab9 y TIP47, que son esenciales para la formación del complejo de envoltura viral y la salida del virus de la célula ⁽³⁾.

En la actualidad, no existe una vacuna específica para hmpox; sin embargo, debido a la estrecha relación genética entre hmpox y el virus de la viruela, las vacunas contra esta última se

están utilizando como una medida preventiva. Estas vacunas, al generar inmunidad contra la viruela, pueden ofrecer cierta protección cruzada contra hmpox. Dos vacunas principales se consideran para este propósito: JYNNEOS (Imvamune), una vacuna de tercera generación aprobada en Estados Unidos para la viruela y el mpox y ACAM 2000, una vacuna de segunda generación derivada de la antigua vacuna Dryvax. JYNNEOS, al hacer uso de un virus modificado que no puede replicarse, se considera más seguro que ACAM 2000, la cual utiliza un virus que sí puede hacerlo y, por lo tanto, provocar efectos secundarios más graves. Además, ACAM 2000 solo está aprobada para la viruela. Paralelamente, se están desarrollando nuevas vacunas, incluyendo vacunas de ARNm, vacunas con múltiples epítomos y vacunas como LC16m8 y TNX-801 ^(4,5).

En cuanto a los tratamientos, han propuesto cinco medicamentos principales: Tecovirimat, cidofovir, brincidofovir, trifluridina y vaccinia immune globulin. De estos, tecovirimat se presenta como el más prometedor, mostrando eficacia en el tratamiento de casos graves sin reportar problemas de seguridad; sin embargo, el tratamiento no se recomienda para todos los casos, solo para individuos con síntomas graves o aquellos en alto riesgo, como personas inmunocomprometidas, embarazadas o niños ⁽⁴⁾.

Es importante destacar que se necesita más investigación para confirmar la eficacia y optimizar la dosis de estos tratamientos, ya que existe la necesidad de diversificar el tratamiento a fin de no ejercer presión selectiva sobre el virus. En este sentido, el mpox presenta dos clados principales: el de la cuenca del Congo, caracterizado por una mayor transmisibilidad y severidad, y el de África Occidental. Desde 2017, el clado de África Occidental ha experimentado una diversificación genética significativa, lo que ha llevado al brote de 2022. En particular, el clado IIb, responsable de este brote mundial, presenta características clínicas distintivas y debido a su diseminación comunitaria de persona a persona se ha denominado hmpox. A diferencia de los clados endémicos, hmpox del clado IIb produce lesiones ulcerativas a nivel pélvico y anogenital. Además, desde el inicio del brote hasta la fecha, se ha observado una concentración de casos en una población epidemiológica específica: hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Esta diversificación del clado IIb parece haber conferido atributos distintivos a esta nueva cepa, lo que ha impulsado la búsqueda de tratamientos y vacunas para combatir la enfermedad ⁽¹⁾.

El uso del tecovirimat para tratar la viruela del mono ha sido objeto de recomendaciones por parte de diversas instituciones. Los CDC recomiendan su uso en casos graves, como sepsis, inflamación cerebral, pacientes hospitalizados, pacientes inmunodeprimidos, niños, embarazadas, o en aquellos pacientes con complicaciones o síntomas en zonas peligrosas (ojos, boca, genitales, ano) ⁽⁶⁾. La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) prioriza su uso en pacientes hospitalizados con riesgo severo o progresión de la enfermedad. La OMS, por su parte, indica que su uso debe aplicarse solo en el contexto de investigación clínica y recolección de datos ⁽⁷⁾.

En cuanto a la eficacia y seguridad, el tecovirimat ha mostrado eficacia contra virus del género Orthopoxvirus, incluyendo hmpox, en estudios preclínicos. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos, como estudio de tecovirimat en mpox (STOMP, por sus siglas en inglés), para evaluar su eficacia y seguridad en humanos ⁽⁸⁾. Por otro lado, la resistencia al tecovirimat, es un asunto importante por considerar. Se han detectado mutaciones en el gen F13L del virus que pueden conferir resistencia al medicamento ⁽²⁾. Estudios de secuenciación genómica han identificado 11 mutaciones previamente reportadas y 13 nuevas asociadas con la resistencia. La mayoría de los aislamientos resistentes se han encontrado en pacientes inmunocomprometidos con mpox que recibieron múltiples cursos de tratamiento con tecovirimat; sin embargo, la frecuencia de virus resistentes sigue siendo relativamente baja (< 1%) en comparación con el total de pacientes tratados con tecovirimat. Este dato es importante, ya que sugiere que el tecovirimat sigue siendo una opción de tratamiento viable a largo plazo, al menos por ahora ⁽⁹⁾.

La vacunación y el tratamiento en grupos específicos pueden generar por presión selectiva, diversidad genética en el virus, lo que es especialmente preocupante en el caso de hmpox. La evidencia sugiere que las variaciones en los patrones de expresión fenotípica del virus pueden traducirse en distintas manifestaciones clínicas. La diversificación genética inducida por la vacunación en grupos específicos no es un evento aislado. Se ha observado un fenómeno similar con la vacuna contra el COVID-19, donde la evolución del SARS-CoV-2 ha afectado la duración de la protección de las vacunas y la necesidad de dosis de refuerzo.

Un ejemplo más preciso se encuentra en la vacunación contra el rotavirus. Se ha reportado el impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus (RV) en la diversidad genética del virus en Sicilia, Italia. La región fue la primera en implementar la vacunación con la vacuna monovalente G1P[8] Rotarix® en mayo de 2012. Se comparó la distribución estacional y la caracterización molecular de las cepas de RV detectadas durante 19 años para comprender el efecto de Rotarix® en la dinámica evolutiva de los RV humanos. Los resultados mostraron una reducción significativa de la prevalencia del rotavirus, desde el 36,1 % al 13,3 % después de la introducción de la vacuna, con una pérdida de estacionalidad. Sin embargo, este cambio estimuló un cambio en la distribución de genotipos. Se observó una reducción drástica de las cepas G1P[8] reemplazadas por cepas de RV emergentes comunes y nuevas, como la G3P[8]. Además, se encontraron cambios específicos en los aminoácidos de los epítopes antigénicos de VP7 y VP4 en las cepas italianas de RV, comparadas con las cepas vacunales Rotarix® y RotaTeq® ⁽¹⁰⁾.

De este modo, las vacunas son una herramienta fundamental para controlar los brotes de hmpox, pero es crucial considerar sus posibles efectos evolutivos a largo plazo. Al ser aplicadas solo a grupos específicos, se buscaría en realidad prevenir la enfermedad y complicaciones en población de riesgo, mas que la infección en población general.

La presión inmunológica que ejercen las vacunas cuando se aplican a poblaciones específicas puede impulsar la aparición de mutaciones en el virus, permitiéndole evadir la respuesta inmune y volverse más transmisible. La evidencia sugiere que el virus de la viruela del simio está evolucionando rápidamente, con diferentes linajes circulando en diversas regiones ⁽¹¹⁾.

En la actualidad, la mayor diversificación genética del mpox podría estar relacionada con su concentración principalmente en una sola población objetivo: los hombres que tienen sexo con hombres. Esto genera una presión selectiva más fuerte sobre el virus para evadir la inmunidad en este grupo específico, en comparación con otros virus que se transmiten ampliamente en toda la población general. Si es que se emplean vacunas y tratamientos dirigidos en esta población en específico el virus podría adaptarse con mayor facilidad y generar mutaciones, de esta manera la diversificación genética podría expandirse a otros grupos poblacionales o aumentar la transmisibilidad del virus.

Por lo expuesto, tecovirimat representa una opción terapéutica prometedora contra la viruela del mono al haber mostrado eficacia en casos graves, se requieren más estudios que permitan determinar sus beneficios y seguridad a largo plazo, así como un monitoreo continuo que evalúe la posible aparición de resistencias. Asimismo, es importante considerar que la vacunación y tratamiento dirigido a determinados grupos poblacionales puede ejercer una fuerte presión selectiva sobre el virus, llevándolo a una diversificación genética que podría traducirse en cambios en sus manifestaciones clínicas, mayor transmisibilidad entre humanos o la capacidad de evadir la respuesta inmunológica.

Existe la necesidad de contar con más opciones terapéuticas y preventivas frente a esta enfermedad, con el fin de minimizar el riesgo de que el virus evolucione mecanismos de escape o resistentes a una sola alternativa. Tecovirimat solo debe usarse en casos graves o de alto riesgo para prevenir la resistencia del virus. Del mismo modo, será fundamental impulsar nuevos estudios que permitan comprender en profundidad la diversificación genómica que exhibe actualmente este patógeno, así como monitorear su evolución a mediano y largo plazo ante las distintas intervenciones realizadas, de modo de garantizar el acceso a tratamientos diversos y vacunas eficaces que logren controlar su transmisión.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO, Aguilar-Gamboa FR, Silva-Díaz H. Viruela del simio: Preocupación por una zoonosis emergente. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*. 2022;15(2):261–8. Doi: 10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1628
2. Mertes H, Rezende AM, Brosius I, Naesens R, Michiels J, deBlock T, et al. Tecovirimat Resistance in an Immunocompromised Patient With Mpox and Prolonged Viral Shedding. *Ann Intern Med*. 2023 Aug;176(8):1141–3. Doi: 10.7326/L23-0131
3. ETS 14-2022: Eficacia y seguridad de TECOVIRIMAT para el tratamiento de las personas afectadas por viruela del mono [Internet]. [citado el 26 de junio de 2024]. 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/4041918-ets-14-2022-eficacia-y-seguridad-de-tecovirimat-para-el-tratamiento-de-las-personas-afectadas-por-viruela-del-mono>
4. Shamim MA, Satapathy P, Padhi BK, Veeramachaneni SD, Akhtar N, Pradhan A, et al. Pharmacological treatment and vaccines in monkeypox virus: a narrative review and bibliometric analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1149909. doi: 10.3389/fphar.2023.1149909
5. Nyame J, Punniyakotti S, Khera K, Pal RS, Varadarajan N, Sharma P. Challenges in the treatment and prevention of monkeypox infection; A comprehensive review. *Acta Trop*. 2023;245:106960. doi: 10.1016/j.actatropica.2023.106960
6. Patient's Guide to Mpox Treatment with Tecovirimat (TPOXX) | Mpox | Poxvirus | CDC [Internet]. 2024 [citado el 26 de junio del 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/if-sick/treatment.html>
7. Tecovirimat for the Treatment of Human Monkeypox | CDA-AMC [Internet]. 2022 [citado el 26 de junio del 2024]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/tecovirimat-treatment-human-monkeypox>
8. ClinicalTrials.gov [Internet]. s/f [citado el 26 de junio del 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05534984>
9. Smith TG, Gigante CM, Wynn NT, Matheny A, Davidson W, Yang Y, et al. Tecovirimat Resistance in Mpox Patients, United States, 2022–2023. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2023 [citado el 26 de junio del 2024]; 29(12):2426. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/12/23-1146_article
10. Bonura F, Mangiaracina L, Filizzolo C, Bonura C, Martella V, Ciarlet M, et al. Impact of Vaccination on Rotavirus Genotype Diversity: A Nearly Two-Decade-Long Epidemiological Study before and after Rotavirus Vaccine Introduction in Sicily, Italy. *Pathogens* [Internet]. 2022 [citado el 26 de junio del 2024];11(4):424. doi: 10.3390/pathogens11040424
11. Ndodo N, Ashcroft J, Lewandowski K, Yinka-Ogunleye A, Chukwu C, Ahmad A, et al. Distinct monkeypox virus lineages co-circulating in humans before 2022. *Nat Med*. 2023;29(9):2317–24. doi: 10.1038/s41591-023-02456-8