

**Comisión Nacional de Evaluación de
Tecnologías de Salud (CONETEC)**

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA PARA VIRUELA SÍMICA

**Brincidofovir y cidofovir para viruela
símica**

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápida N°2

Fecha de realización: 5 de Diciembre de 2022

Fecha de última actualización: 5 de Diciembre de 2022



**Ministerio de Salud
Argentina**

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	No se halló evidencia que permita evaluar los efectos en la salud relacionados con el empleo de brincidofovir y cidofovir en personas expuestas o con viruela símica.	
Implementación: barreras, valores y preferencias, costo y consideraciones éticas.	Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización en Argentina y no se encuentran disponibles. No se halló información relacionada con los valores y preferencias de los pacientes, como tampoco para los precios de adquisición. Se estima que el uso de brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizados en el marco de MEURI.	
Recomendaciones	No se hallaron recomendaciones que mencionen al brincidofovir y cidofovir en la población evaluada y que cumplan con los criterios de inclusión.	

Conclusiones por población

Personas expuestas a la viruela símica

Brincidofovir y cidofovir no han sido probados en esta población	
--	--

Pacientes con viruela símica

No se halló evidencia que permita evaluar los efectos en la salud relacionados con el empleo de brincidofovir y cidofovir en pacientes con viruela símica. Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización en Argentina y no se encuentran disponibles. No se halló información relacionada con los valores y preferencias de los pacientes, como tampoco para los precios de adquisición. Se estima que el brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizado en el marco de MEURI. No se hallaron recomendaciones que mencionen las tecnologías en la población evaluada y que cumplan con los criterios de inclusión.	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización viruela símica: Fernando Tortosa, Ariel Izcovich

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

Se agradece la contribución financiera y técnica de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El virus de la viruela del mono o símica es un ortopoxvirus, de la familia poxviridae, que pertenece al mismo género que la viruela (el agente causal de la viruela) y los virus vaccinia (el virus utilizado en la vacuna contra la viruela). El virus de la viruela símica se aisló por primera vez en monos de laboratorio con una enfermedad similar a la viruela en un centro de investigación de Dinamarca en 1958.^{1,2} La viruela del mono es una infección viral zoonótica endémica en la selva tropical de África Central y Occidental, y se exporta esporádicamente a otras regiones.³ El 13 de mayo de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó un brote de viruela símica en varios países de África y países no endémicos de todo el mundo, particularmente en Europa. Desde el 1 de enero al 15 de diciembre del 2022, la OMS ha notificado 82.828 casos confirmados por laboratorio y 1.534 casos probables, incluidas 65 muertes, en 110 Estados Miembros.⁴

La transmisión de animal a humano se produce a través del contacto con tejido animal infectado, por ejemplo, a través de una mordedura o la ingestión de carne infectada. La transmisión de persona a persona ocurre a través del contacto directo con lesiones mucocutáneas y gotitas respiratorias, fómites o transmisión perinatal. El período de incubación estimado actual es de aproximadamente 7 días (de 3 y 20 días) y suele ser una enfermedad que se autolimita de 2 a 4 días de comenzado los síntomas.⁵ Debido a que la infección por viruela símica tiene una presentación similar a muchas enfermedades similares a la viruela, el diagnóstico basado únicamente en la observación clínica es insuficiente y deben utilizarse métodos complementarios como la PCR en tiempo real o convencional.^{5,6}

Los síntomas típicos de la viruela símica son erupción cutánea, fiebre, escalofríos, linfadenopatía, dolor de cabeza, dolor de espalda, mialgia, faringitis, tos, astenia, malestar general, náuseas y vómitos.⁵ Durante el presente brote, algunas personas han presentado también dolor anorrectal severo/intenso, tenesmo, sangrado rectal o heces purulentas o sanguinolentas, asociado con lesiones perianales/rectales y proctitis. Las estrategias de manejo dependen de la gravedad de la enfermedad y se enfocan en la prevención y control de infecciones, el tratamiento sintomático, la atención de apoyo optimizada, el manejo de las lesiones de la piel y de las complicaciones. A la actualidad existen cuatro fármacos antivirales (tecovirimat, brincidofovir, cidofovir y NIOCH-14) y la Inmunoglobulina Intravenosa de Vaccinia (VIGIV) en desarrollo para el tratamiento de la viruela símica. Estos tratamientos están destinados a mejorar la propagación del virus en el cuerpo, prevenir la progresión y tratar formas graves de la enfermedad.^{5,7}

El presente informe pretende evaluar si el uso de brincidofovir y cidofovir, son eficaces, seguros y resultan convenientes para el tratamiento de personas con viruela símica en Argentina.

INTRODUCCIÓN

Brincidofovir es un profármaco y un inhibidor de la polimerasa de ADN análogo de nucleótido de ortopoxvirus que se convierte intracelularmente en el análogo de nucleótido cidofovir, que se fosforila a difosfato de cidofovir, la fracción activa que tiene actividad antiviral contra el virus de la viruela. La incorporación de cidofovir en la cadena de ADN viral en crecimiento da como resultado reducciones en la tasa de síntesis de ADN viral. Se administra por vía oral en comprimidos o suspensión oral a 200 mg una vez a la semana en dos dosis para personas con 48 kg o más, mientras que para personas de 10 a 48 kg la suspensión oral se administra a 4 mg/kg una vez a la semana en dos dosis. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) han autorizado para el año 2021 la comercialización brincidofovir (TEMBEXA®) para el tratamiento de la viruela, sin embargo, todavía no han ampliado su indicación a viruela símica.⁸⁻¹⁰

Cidofovir está en investigación para el tratamiento de la viruela. Se transforma en difosfato de cidofovir, un metabolito intracelular activo, que suprime la replicación del citomegalovirus mediante la inhibición selectiva de la ADN polimerasa viral. La reducción en la tasa de síntesis de ADN viral se debe a la incorporación de cidofovir en la cadena de ADN viral en crecimiento. Se administra por vía intravenosa en una terapia de inducción a 5 mg/kg una vez a la semana durante dos semanas, seguido de una terapia de mantenimiento a 5 mg/kg cada dos semanas durante tres a seis meses y hasta que las lesiones estén inactivas con un recuento de CD4+ superior a 100 células/mcL durante 3 a 6 meses en respuesta a la terapia antirretroviral. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) han autorizado la comercialización del cidofovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), todavía no han ampliado la autorización para el tratamiento de la viruela símica.^{8,11,12}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de brincidofovir y cidofovir para el tratamiento de personas con viruela símica en Argentina.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la epidemia aparece y se modifica, se desarrollará un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Desarrollaremos una síntesis de evidencia viva, dado el contexto actual de producción de la evidencia y necesidad actualizada de información de calidad para la toma de decisiones en salud.^{13,14} Con este fin se utilizará la plataforma L-ove de Epistemonikos (<https://app.iloveevidence.com/topics>) para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionarán aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.¹⁵

De cada una de las revisiones sistemáticas vivas identificadas se extraerán los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptará una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizará por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los protocolos de ensayos clínicos registrados y publicados, y las cohortes de pacientes con viruela símica. Se seleccionaron “mortalidad”, “hospitalización”, “mejoría clínica” (tiempo hasta la mejoría subjetiva, aparición de nuevas lesiones, todas las lesiones con costra y una capa de piel sana), “eventos adversos graves” como desenlaces críticos e importantes. Adicionalmente, se extraerán datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado inmunológico. Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.¹⁶

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla cuatro subdominios: la existencia de barreras en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, los valores y preferencias (aceptabilidad) de los pacientes, los costos atribuidos a los tratamientos, y las consideraciones éticas relacionadas a la tecnología.

En relación a los costos, no se calcularán en los siguientes casos: no estén disponible a nivel Mundial, cuando exista una excesiva variabilidad en la práctica clínica, y cuando exista demasiada incertidumbre respecto a la eficacia y beneficio clínico de la tecnología en la indicación evaluada. En el caso en que existan intervenciones con eficacia demostrada en forma eventual, y con el fin de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, los precios de adquisición serán utilizados como parámetro comparativo.

Si bien las intervenciones que no se han probado como seguras y eficaces normalmente se ofrecen solo en el contexto de investigaciones, con las debidas salvaguardas a las personas que las reciben, en las emergencias este uso excepcional es éticamente aceptable. Para las

tecnologías evaluadas se analizará si se cumplen los cuatro criterios del marco de uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales (MEURI, su sigla en inglés *monitored emergency use of unregistered and experimental interventions*). Los mismos son:

1. Justificación: si no es posible iniciar un ensayo clínico de inmediato, la evidencia preliminar debe sustentar el uso en la medida en que los beneficios posibles de la intervención superen a los riesgos.
2. Supervisión ética y regulatoria: se debe obtener aprobación previa de un comité de ética de la investigación y de la autoridad regulatoria nacional, y ambos deben monitorear el uso para asegurar que se cumplan los otros criterios éticos.
3. Consentimiento informado: los pacientes deben decidir, de manera voluntaria, si quieren recibir la intervención no probada, a sabiendas de que puede no beneficiarlos e incluso dañarlos.
4. Contribución a la generación de evidencia: se deben recoger los datos cruciales que puedan proporcionar información sobre la seguridad y la eficacia de la intervención, para compartirlas enseguida con las autoridades y la comunidad científica.^{7,17}

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizarán motores de búsqueda de recomendaciones y directrices basadas en evidencia: [ACCESSSS](#), [ECRI](#), [BIGG Database](#), [MAGIC authoring and publication platform \(MAGICapp\)](#), [BIGG-REC](#), [National Institute for Health and Clinical Excellence \(NICE\)](#), National Guideline Clearinghouse (NGC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), [Scottish Intercollegiate Guidelines Network \(SIGN\)](#), American College of Physicians (ACP), [Association of the Scientific Medical Societies in Germany \(AWMF\) Guidelines Register](#), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Canadian Medical Association (CMA), GuiaSalud. Se seleccionarán aquellas guías con rigor metodológico apropiado (Dominios 3 y 4 según la herramienta AGREE II => 60%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹⁸

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la Intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la Intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: Barreras, aceptabilidad y costos, y consideraciones éticas	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es implementable, es aceptable para los usuarios, el costo puede calcularse y/o favorece la intervención, y cumple las consideraciones éticas	Existen complicaciones para adquirir o implementar la Intervención, en su aceptabilidad o costos o para cumplir con las consideraciones éticas	Existen Complicaciones mayores para adquirir o implementar, no es aceptable para los usuarios o los costos son elevados y no cumple las consideraciones éticas
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		

Conclusiones globales	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas: ● Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia dificultades para la implementación	Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología: ● Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + dificultades importantes para la implementación ● Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de dificultades mayores para implementación	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios: ● Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud ● Balance incierto en los efectos en salud ● Balance equilibrado en los efectos en salud + dificultades mayores para implementación ● Balance favorable en los efectos en salud + dificultades mayores para implementación
	La tecnología no fue evaluada en esta población o no es aceptable su implementación en este escenario.		

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificó una revisión sistemática que cumplió con los criterios de inclusión del presente informe y reportó resultados:

Organización Panamericana de la Salud ¹⁹	
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	11/2022
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE

Se identificó 1 ECA registrado en fase 1 que evalúa el uso de brincidofovir endovenoso. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
ACTRN12616001657415 no publicado (2022) ²⁰	ECA, doble ciego, controlado con placebo de Fase 1 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de una dosis única creciente de brincidofovir administrada por vía intravenosa en sujetos adultos sanos.	NR	NR	No aplicable

NR: no reporta

Personas expuestas a la viruela símica

Brincidofovir y cidofovir no han sido probados en esta población	
--	--

Pacientes con viruela símica

No se halló evidencia que permita evaluar los efectos en la salud relacionados con el empleo de brincidofovir y cidofovir en pacientes con viruela símica.	
--	--

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización en Argentina y no se encuentran disponible al momento de la realización del presente informe.

Valores y preferencias

No se halló información relacionada con valores y preferencias de las personas con viruela símica.

Consideraciones éticas

En las emergencias el uso excepcional es éticamente aceptable si se cumplen los cuatro criterios MEURI: 1. Justificación, 2. Supervisión ética y regulatoria, 3. Consentimiento informado y 4. Contribución a la generación de evidencia. Se estima que brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizado en el marco de MEURI.

Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización en Argentina y no se encuentran disponible. No se halló información relacionada con valores y preferencias de los pacientes. Se estima que brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizado en el marco de MEURI.	
---	--

RECOMENDACIONES

No se halló información de guías de práctica clínica o recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión para brincidofovir y cidofovir.

No se hallaron recomendaciones que mencionen a brincidofovir y cidofovir en la población evaluada y que cumplan con los criterios de inclusión	
--	--

CONCLUSIONES

No se halló evidencia que permita evaluar los efectos en la salud relacionados con el empleo de brincidofovir y cidofovir en pacientes expuestos o con viruela símica.

Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de nuestro país al momento de la fecha de realización del presente informe. Se estima que brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizados en el marco del uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales (MEURI). No se identificaron guías de práctica clínica de adecuada calidad metodológica actualizadas que mencionen las tecnologías en la indicación evaluada.

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	No se halló evidencia que permita evaluar los efectos en la salud relacionados con el empleo de brincidofovir y cidofovir en personas expuestas o con viruela símica.	
Implementación: barreras, valores y preferencias, costo y consideraciones éticas.	Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización en Argentina y no se encuentran disponibles. No se halló información relacionada con los valores y preferencias de los pacientes, como tampoco para los precios de adquisición. Se estima que el uso de brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizados en el marco de MEURI.	
Recomendaciones	No se hallaron recomendaciones que mencionen al brincidofovir y cidofovir en la población evaluada y que cumplan con los criterios de inclusión.	

Conclusiones por población

Personas expuestas a la viruela símica

Brincidofovir y cidofovir no han sido probados en esta población	
--	--

Pacientes con viruela símica

No se halló evidencia que permita evaluar los efectos en la salud relacionados con el empleo de brincidofovir y cidofovir en pacientes con viruela símica. Las tecnologías no están autorizadas para su comercialización en Argentina y no se encuentran disponibles. No se halló información relacionada con los valores y preferencias de los pacientes, como tampoco para los precios de adquisición. Se estima que el brincidofovir y cidofovir cumplen criterios para ser utilizado en el marco de MEURI. No se hallaron recomendaciones que mencionen las tecnologías en la población evaluada y que cumplan con los criterios de inclusión.	
--	--

REFERENCIAS

1. Foster SO, Brink EW, Hutchins DL, et al. Human monkeypox. *Bull World Health Organ.* 1972;46(5):569-576.
2. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ.* 1972;46(5):593-597.
3. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front Public Health.* 2018;6:241. doi:10.3389/fpubh.2018.00241
4. World Health Organization (WHO). 2022 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends. Published 2022. Accessed December 15, 2022. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/
5. British Medical Journal Best Practice. Monkeypox Guideline. Published 2022. Accessed December 1, 2022. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1611/guidelines>
6. Maksyutov RA, Gavrilova EV, Shchekunov SN. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay. *J Virol Methods.* 2016;236:215-220. doi:10.1016/j.jviromet.2016.07.024
7. Donato M, Izcovich A, Tortosa F, Ragusa MA, Saenz C, Reveiz L. An opportunity for evidence-based care of individuals with monkeypox. *BMJ Evid-Based Med.* Published online December 2, 2022;bmjebm-2022-112086. doi:10.1136/bmjebm-2022-112086
8. IBM Micromedex Solutions. Monkepox. Published 2022. Accessed December 1, 2022. www.micromedexsolutions.com
9. European Medicine Agency (EMA). Brincidofovir. Published 2022. Accessed December 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161777>
10. U.S Food and Drug Administration (FDA). Brincidofovir. Published 2022. Accessed December 1, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214460>
11. U.S Food and Drug Administration (FDA). Cidofovir. Published 2022. Accessed December 1, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=201276>
12. European Medicine Agency (EMA). Cidofovir. Published 2022. Accessed December 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vistide>
13. Ravaud P, Créquit P, Williams HC, Meerpohl J, Craig JC, Boutron I. Future of evidence ecosystem series: 3. From an evidence synthesis ecosystem to an evidence ecosystem. *J Clin Epidemiol.* 2020;123:153-161. doi:10.1016/j.jclinepi.2020.01.027
14. Bougioukas KI, Pamporis K, Vounzoulaki E, Karagiannis T, Haidich AB. Types and

associated methodologies of overviews of reviews in healthcare: a methodological study with published examples. *J Clin Epidemiol*. Published online November 6, 2022:S0895-4356(22)00275-X. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.11.003

15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008

16. Santesso N, Glenton C, Dahm P, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020;119:126-135. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.10.014

17. Salud OP de la. Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Resumen. Published online 2022. Accessed November 27, 2022. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56585>

18. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines - PubMed. Accessed November 12, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957104/>

19. Organización Panamericana de la Salud. Opciones terapéuticas para la viruela símica: síntesis de evidencia. Revisión rápida, noviembre del 2022. Published online 2022. Accessed November 27, 2022. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56683>

20. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Registration. Brincidofovir. Accessed December 17, 2022. <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12616001657415>

21. 3 Stocks To Play The Potential Monkeypox Pandemic. Seeking Alpha. Published 2022. Accessed December 1, 2022. <https://seekingalpha.com/article/4526017-moderna-2-0-3-stocks-to-play-the-potential-monkeypox-pandemic>, <https://seekingalpha.com/article/4526017-moderna-2-0-3-stocks-to-play-the-potential-monkeypox-pandemic>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud