

Recomendación del Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) sobre vacunación contra viruela símica en Chile

Recommendation of the Advisory Committee on Vaccines and Immunization Strategies on monkeypox vaccination in Chile

Vivian Luchsinger^{1,2}, Jeannette Dabanch^{1,3,4}, Alejandra King^{1,5,6}, Jan Wilhelm^{1,7}, Adiel Saldaña^{1,8}, María Paz Bertoglia^{1,9}, Christian García^{1,10}, María L. Endeiza^{1,11} y Jaime Rodríguez^{1,7}

¹Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización, Ministerio de Salud de Chile.

²Programa de Virología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁴Programa de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Valparaíso.

⁵Unidad de Inmunología Hospital Luis Calvo Mackenna.

⁶Unidad de Inmunología Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo Clínica Alemana.

⁷Departamento de Infectología, Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

⁸Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile.

⁹Departamento de Inmunizaciones, Ministerio de Salud.

¹⁰Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud.

¹¹Clínica Universidad de Los Andes.

Recibido: diciembre de 2022

Resumen

La viruela del mono fue declarada emergencia de salud pública de importancia internacional por la Organización Mundial de la Salud el año 2022. En Chile, hasta septiembre se han confirmado sobre 450 enfermos, mayoritariamente hombres jóvenes. Este poxvirus zoonótico se transmite entre humanos por contacto estrecho; la enfermedad es autolimitada y puede ser fatal en inmunocomprometidos. La prevención mediante inmunización es importante. MVA-BN es una de las tres vacunas disponibles, de 3° generación, contiene el virus vaccinia atenuado, no replicante por lo que se puede administrar a pacientes inmunocomprometidos y mujeres embarazadas y está aprobada para viruela símica en personas > 18 años. La información disponible sobre eficacia y efectividad es limitada. El CAVEI recomienda incorporar esta vacuna para interrumpir la cadena de transmisión y reducir el riesgo de enfermedad grave, en dos dosis separadas por 28 días, por vía subcutánea, priorizando el uso post-exposición para contactos estrechos con riesgo de enfermedad grave, idealmente en los primeros 4 días y hasta 14 días post contacto de riesgo y en ausencia de síntomas. Cuando el suministro de vacunas lo permita, se recomienda prevención pre-exposición para personas con alto riesgo ocupacional o por prácticas sexuales. Esta recomendación podría modificarse según la epidemiología, el suministro de vacunas y nueva información científica.

Palabras clave: viruela del mono; vacuna; recomendaciones.

Abstract

Monkeypox was declared a public health emergency of international concern by the World Health Organization during 2022. In Chile, over 450 patients have been confirmed until September, mostly young men. This zoonotic poxvirus is transmitted from humans to humans through close contact; it is a self-limiting disease and can be fatal in people with immunodeficiency. Prevention by immunization is important. MVA-BN, one of the three vaccines available, it is a third generation vaccine, based on non-replicating modified vaccinia virus, therefore can be administered to immunocompromised patients and pregnant women and it has been approved for monkeypox in people over 18 years of age. The available information on efficacy and effectiveness is limited. The CAVEI recommends incorporating this vaccine to interrupt the chain of transmission and reduce the risk of severe disease, administered subcutaneously in two doses, 28 days apart, prioritizing post exposure use for close contacts of confirmed cases with risk of severe disease, ideally within 4 days of exposure and it can be used up to 14 days after exposure and in the absence of symptoms. When the vaccine supply allows it, its application is recommended as pre-exposure prevention for people with high-risk sexual practices or with occupational risk. This recommendation could be modified according to epidemiology, vaccines supply and new scientific information.

Keywords:

Correspondencia a:

Vivian Luchsinger Farías
vluchsinf@uchile.cl

Introducción

La infección por el virus de la viruela del mono (o símica) es una zoonosis infrecuente, descrita por primera vez en monos de laboratorio en 1958 y en humanos en 1970, con el diagnóstico del primer caso en un niño en República Democrática del Congo. Hasta mayo de 2022, los casos diagnosticados estaban circunscritos a zonas endémicas en 10 países africanos y a brotes esporádicos en otras regiones, vinculados a viajes o exposición a animales importados desde áreas endémicas. El principal mecanismo de transmisión referido era el contacto directo o indirecto con mamíferos vivos o muertos, principalmente roedores o primates de zonas endémicas y, excepcionalmente, la transmisión persona a persona.

En mayo de 2022, se inició el reporte de un aumento significativo de casos en diferentes áreas del mundo, con una rápida expansión fuera de las zonas endémicas, constituyéndose en el brote más importante desde la identificación del virus. Este evento determinó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara a la viruela símica como emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) el 23 de julio. El objetivo fundamental es coordinar los esfuerzos para lograr el control del brote intensificando la vigilancia, la detección oportuna de los casos para su aislamiento y la búsqueda de contactos. Hasta el 24 de agosto del presente año se habían reportado a la OMS 41.664 casos confirmados en 96 países, y 12 fallecidos, siendo esta la primera vez que se reportan muertes fuera del continente africano. La mayoría de los casos son hombres jóvenes, sin vacunación previa contra la viruela humana, con el antecedente de viaje a países de Europa y Norteamérica y de practicar sexo con hombres (98%) y/o haber participado en actividades de redes sexuales extendidas. La presentación clínica ha sido variable, con un significativo porcentaje de cuadros clínicos que difieren de la descripción clásica, esto es fiebre, ganglios linfáticos inflamados, seguido de erupción cutánea, afectando principalmente la cara y las extremidades.

En Chile, el primer caso se notificó el 17 de junio de 2022 y hasta el 1 de septiembre se han confirmado 450 casos en distintas regiones del país. Si bien los primeros pacientes referían el antecedente de viaje internacional, principalmente a Europa, ya está documentada la adquisición comunitaria local.

En la mayoría, el mecanismo de transmisión ha sido por contacto físico estrecho y directo con lesiones cutáneas de un individuo infectado.

Infección por el virus de la viruela símica

El virus de la viruela símica pertenece al género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*, el cual también

integran el virus de la viruela humana (erradicada en 1980), el virus vaccinia (utilizado como cepa para vacuna contra la viruela) y el virus de la viruela bovina. Poseen ácido desoxirribonucleico (ADN) como genoma, una cápside compleja y un manto. El nombre de viruela símica deriva de los brotes iniciales de una enfermedad similar a la viruela en colonias de monos mantenidos para la investigación. Existen dos clados, distribuidos en diferentes regiones geográficas africanas: el clado de África Central, ahora denominado clado I, y el de África Occidental, actual clado II. Este último es de menor virulencia y se subdivide en los subclados IIa y IIb, siendo esta última variante la predominante en el actual brote.

La transmisión de la infección era principalmente zoonótica por contacto con roedores africanos y primates no humanos como los monos infectados en áreas rurales; sin embargo, el reservorio natural aún no está identificado. La transmisión persona a persona era inusual y ha sido el principal mecanismo en el actual brote. Los factores de riesgo de transmisión descritos son el contacto estrecho y prolongado con lesiones cutáneas o con fluidos biológicos (saliva, semen, exudado nasofaríngeo y rectal, orina y heces) de un individuo infectado, como también con sus fómites (vestimenta, ropa de cama, etc.). Otro mecanismo de transmisión involucrado es mediante gotas de secreciones respiratorias, en un contacto prolongado cara a cara.

Modelos matemáticos han estimado una tasa de contagio (R_0) superior a 1 en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, estimándose en 1,8 en España, 1,6 en el Reino Unido y 1,4 en Portugal, e inferior a 1 en otros grupos.

El período de incubación es de 5 a 21 días. Clásicamente, la enfermedad se inicia con fiebre, calofríos, cefalea, fatiga, inflamación ganglionar y odinofagia; a los dos a cinco días se presentan lesiones en la piel, principalmente en la cara y extremidades, las que evolucionan de máculas a pústulas finalizando como costras. Cuando todas las lesiones están en etapa de costra, cesa la contagiosidad. El 42% de los casos del actual brote no presentó síntomas prodrómicos y el exantema varió en número y extensión de las lesiones, desde unas pocas a miles, circunscritas al área genital o perineal/perianal, lesiones con desarrollo en etapas asincrónicas, dolor perianal y rectorragia, entre otros síntomas.

En general, la enfermedad es autolimitada, con una duración de dos a cuatro semanas. Algunos casos, en especial pacientes inmunocomprometidos, pueden evolucionar a una enfermedad grave con complicaciones como infecciones bacterianas secundarias, neumonía y encefalitis. Esta última se ha presentado en dos de los 12 casos fatales comunicados. La letalidad descrita hasta ahora es menor a 1%.

Frente a la sospecha de la enfermedad, el personal de salud debe notificar de forma inmediata y por la vía más

expedita a la autoridad sanitaria. El diagnóstico confirmatorio se realiza por reacción de polimerasa en cadena (RPC) de muestra obtenida de las lesiones cutáneas (ORD B51 N°2760 del 10 de junio Actualización Protocolo de Vigilancia Viruela del Mono del Ministerio de Salud (MINSAL), Orientación técnica del Manejo Clínico de Viruela Símica 2022, 1° edición).

Situación epidemiológica internacional de la infección por el virus de viruela símica. Reporte OMS

Desde el 1 de enero al 22 de agosto del 2022 se han reportado 41.664 casos confirmados y 12 fallecidos. El 88,9% de los casos se distribuyen en 10 países, incluyendo E.U.A. (14.049), España (6.119), Brasil (3.450), Alemania (3.295), Reino Unido (3.225), Francia (2.889), Canadá (1.168), Países Bajos (1.090), Perú (937) y Portugal (810). En África se han reportado 375 casos, incluyendo seis países endémicos, entre los que están República Democrática del Congo y Nigeria y uno no endémico, Benin (Figura 1). Nigeria ha notificado más de 800 casos de viruela símica entre septiembre de 2017 y el 10 de julio de 2022, siendo este último el año con mayor número de casos. La tasa de letalidad en los casos confirmados es de 3%. La mayoría de los enfermos son hombres entre 31 y 40 años y no hay pruebas de transmisión sexual entre ellos.

La mediana de edad es 36 años (rango intercuartílico: 31-43) y menos de 1% tiene entre 0 y 17 años. El 99% de los casos son hombres, el 95,8% refiere actividad sexual con hombres excluyendo los casos en África y el 45% es portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El 82,1% de los pacientes que informó sobre el posible mecanismo de adquisición refirió encuentros sexuales como la vía de infección. La enfermedad se ha confirmado en 256 trabajadores de la salud, aunque el antecedente de exposición ocupacional sólo se ha reportado en tres de ellos.

Situación epidemiológica nacional de la infección por el virus de la viruela símica

En Chile, el primer caso se notificó el 17 de junio de 2022. Al 1 de septiembre, el Departamento de Epidemiología del MINSAL de Chile ha reportado 450 casos confirmados. El 89,6% de ellos reside en la Región Metropolitana (404 casos), seguida de la Región de Valparaíso, Coquimbo, La Araucanía y Antofagasta. Otras regiones que han presentado casos fueron: Del Libertador Bernardo O'Higgins, Región del Maule, Ñuble, Biobío, Los Ríos y Los Lagos.

La mediana de edad es 34 años (rango 18 a 58 años),

con 58% entre 30 y 39 años y 20% entre y 29 años. El 98,7% son hombres (Figura 2).

El 11,1% de los casos tenía nexos epidemiológicos con otro caso confirmado y 6,4% de los casos tenía antecedentes de viaje internacional durante los últimos 21 días, antecedente que ha disminuido en 70% en la medida que aumentaron los casos en las últimas cuatro semanas. El 59,6% de los pacientes auto reportó coinfección con VIH, 17,2% con sífilis y 2,4% con gonorrea.

Respecto a la presentación clínica, el 99,5% presentó exantema, 68,7% lesiones de piel/mucosa ano-genitales, 56,7% linfadenopatía, 53,2% cefalea, 53,2% mialgia, y 50,2% fiebre > 38,5°C.

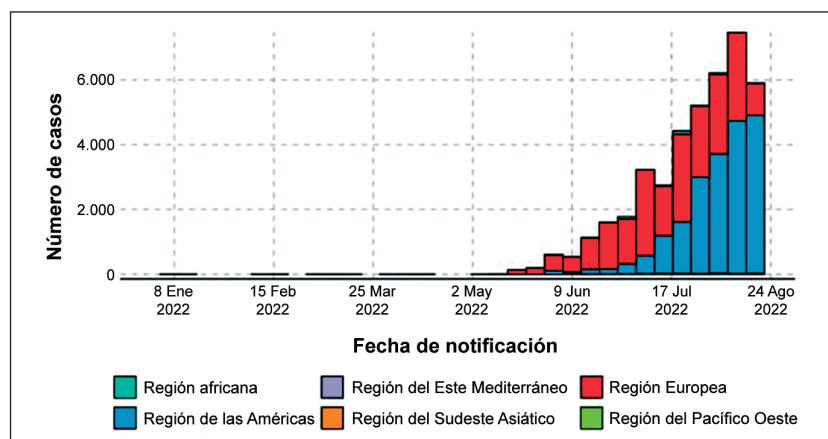


Figura 1. Distribución global de los casos de viruela símica por región geográfica hasta 22 de agosto 2022. Fuente: OMS.

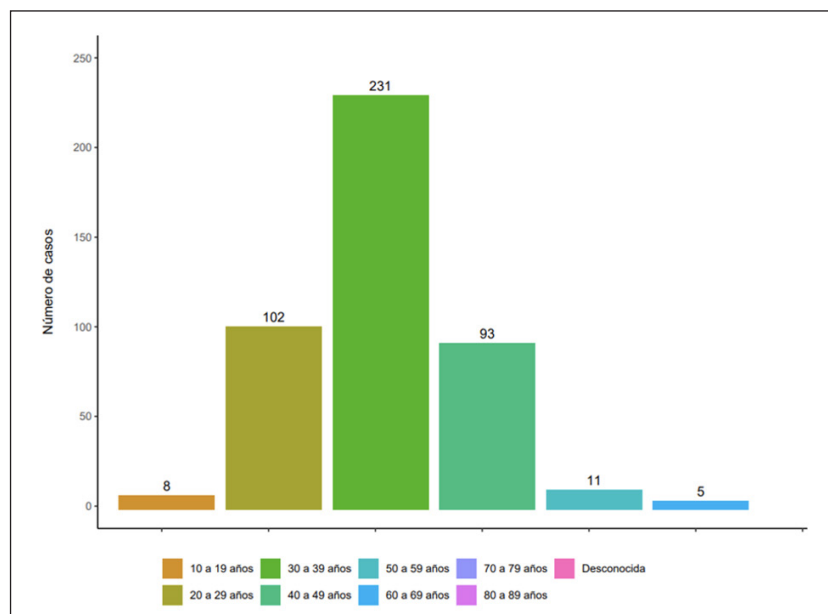


Figura 2. Distribución de casos confirmados y probables chilenos con viruela símica al 1 de septiembre del 2022. Fuente: Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

Estrategias de control de la infección por el virus de la viruela símica

Las estrategias de control están dirigidas a la interrupción de la cadena de transmisión implementando vigilancia epidemiológica, el diagnóstico oportuno, aislamiento de los casos, trazabilidad de contactos y medidas de prevención, incluyendo comunicación del riesgo sobre los mecanismos de transmisión para la prevención en la comunidad y la implementación priorizada de la vacunación para población de riesgo.

En los centros de atención de salud, las medidas de prevención incluyen el uso de equipos de protección personal durante la atención clínica y la implementación de precauciones estándar de contacto, gotitas y el manejo del ambiente de acuerdo a las recomendaciones de la autoridad sanitaria (Orientación técnica del Manejo Clínico de Viruela Símica 2022, 1° edición).

Vacunas

En la actualidad se dispone de tres vacunas contra la viruela, que corresponden a vacunas de segunda y tercera generación. Estas han demostrado adecuados perfiles de seguridad, son de producción limitada y su uso hasta ahora estaba acotado a grupos de alto riesgo. La antigua vacuna contra la viruela humana, denominada de primera generación y utilizada en los programas de erradicación de dicha enfermedad, fue reemplazada por las de nueva generación, cesando su administración a fines del siglo pasado y se desconoce la duración de la inmunidad inducida.

Las vacunas de nueva generación han demostrado conferir protección cruzada contra otros orthopoxvirus incluyendo el virus de la viruela símica. Estas vacunas son: ACAM2000 de 2ª generación y dos de 3ª generación, LC16m8 y MVA-BN.

Vacuna ACAM2000™

Vacuna de 2ª generación, contiene virus vaccinia replicante. Es producida en líneas celulares. Se administra en una dosis por múltiples inoculaciones en la superficie de la piel, generando una lesión pustulosa en el sitio de administración donde se produce multiplicación del virus vacunal, el que es potencialmente transmisible por auto-inoculación a otras zonas corporales, como también por contacto directo, a otras personas. La lesión de inoculación cicatriza en aproximadamente seis semanas. La respuesta inmune protectora se alcanza a las cuatro semanas de la administración.

Está contraindicada su administración a hospederos inmunocomprometidos, portadores de VIH, mujeres embarazadas y pacientes con eccema. Se desconoce si

se excreta en leche materna, pero existe el riesgo de transmisión desde una madre vacunada.

Es producida por el laboratorio Emergent BioSolutions Inc., Gaithersburg, Maryland, E.U.A. En este país fue aprobada para uso en reserva estratégica contra la viruela humana en personas mayores de 12 años desde 2007 y no está disponible para uso poblacional hasta ahora.

Entre los efectos adversos descritos asociados a la vacuna se incluye: dolor en el sitio de inoculación (84%), prurito (43%), cefalea (34%), fatiga (30,4%) y exantema, lesiones cutáneas, fiebre (1,7%). Las reacciones adversas graves incluyen miocarditis, pericarditis (incidencia 52/100.000), encefalitis (incidencia 2,5/100.000, años 2002-2005), vaccinia progresiva (incidencia 0,2/100.000, año 1968) o generalizada (incidencia 24/100.000, año 1968), eritema multiforme mayor y eccema vacunal (incidencia 3,9/100.000, año 1968), en especial en hospederos inmunocomprometidos y en portadores de eccema o dermatitis atópica. Puede generar invalidez permanente e, incluso, la muerte en 1-2 por millón de vacunados. Se han reportado eventos cardíacos isquémicos y no isquémicos (cardiopatía dilatada), que podrían ser mayores en personas con enfermedad cardíaca, pero la relación causal con la vacunación no ha sido establecida. Las complicaciones oculares como queratitis, cicatrización de la córnea y ceguera, derivan de la infección accidental (vaccinia ocular), siendo mayor el riesgo en usuarios de colirios con corticosteroides.

Vacuna JYNNEOS™

Vacuna de 3ª generación, contiene el virus vaccinia Ankara modificado, atenuado (no replicante) en base a pasajes sucesivos en cultivos celulares, por lo que no hay riesgo de transmisión. Se administra en dos dosis por vía subcutánea (0,5 ml/dosis) separadas por cuatro semanas. La respuesta inmune protectora se alcanza a las dos semanas de la segunda dosis. Aprobada por la EMA el año 2013 contra la viruela y por la FDA el 2019 para viruela humana y viruela símica en mayores de 18 años.

Los estudios clínicos de fase 3 para la aprobación de la vacuna contra la viruela símica incluyeron a 7.871 participantes entre 18 y 80 años, que recibieron, al menos, una dosis de la vacuna. La eficacia inferida en base a estudios con modelos animales fue 85%. La vacuna evitó la muerte por el virus de la viruela del mono a 80-100% de los macacos *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) vacunados comparado con 0 a 40% de los animales controles.

Es producida por el laboratorio Bavarian Nordic, Hellerup, Dinamarca, registrada como JYNNEOS™ en E.U.A., IMVANEX™ en Europa e IMVAMUNE™ en Canadá.

La vacuna puede ser utilizada en hospederos inmunocomprometidos, mujeres embarazadas, aunque la

información es insuficiente para definir los riesgos de administración en mujeres gestantes y en lactancia. No se han reportado alteraciones del desarrollo embrionario y fetal ni posnatal en cuatro estudios de toxicidad realizados en animales (ratas y conejos hembra).

Los eventos adversos fueron evaluados en 22 estudios clínicos totalizando 7.859 vacunados de 18 a 80 años con, al menos, una dosis de JYNNEOS™, con y sin vacunación previa contra la viruela (766 y 7.093, respectivamente). En el grupo sin vacunación previa, los eventos adversos locales más frecuentes fueron dolor (84,9% en vacunados vs 19,1% en sujetos con placebo), eritema (60,8 vs 17,7%), aumento de volumen (51,6 vs 5,6%) y prurito (43,1 vs 11,7%) en el sitio de administración. Entre los eventos adversos sistémicos, se reportó mialgia (42,8 vs 17,6%), cefalea (34,8 vs 25,6%), fatiga (30,4 vs 20,5%), náuseas (17,3 vs 13,1%), calofríos (10,4 vs 5,8%) y fiebre (1,7 vs 0,9%). La mayoría de estos efectos duraron menos de seis días y las proporciones fueron similares con la primera y con la segunda dosis, excepto la menor frecuencia de dolor en el sitio de la inyección tras la segunda dosis. Similares eventos adversos fueron reportados en el grupo previamente vacunado y en iguales proporciones. En los pacientes con dermatitis atópica son más frecuentes las reacciones en el sitio de punción y los síntomas generalizados como eritema (61,2 vs 49,3%), edema (52,2 vs 40,8%), calofríos (15,9 vs 7,8%) y cefalea (47,2 vs 34,8%).

Los eventos adversos serios se estudiaron hasta seis meses post vacuna en 7.093 sujetos no vacunados, 766 vacunados contra la viruela y 1.206 que recibieron placebo. Se reportaron eventos adversos en 1,5% en los receptores de JYNNEOS™, 1,1% en quienes recibieron placebo y 2,3% en vacunados en estudios que no incluyeron control con placebo. En cuatro casos con eventos adversos serios no pudo ser excluida la relación causal con la vacuna, incluyendo enfermedad de Crohn, sarcoidosis, paresia de los músculos extra oculares y opresión en la faringe; ningún participante del estudio falleció. Entre los eventos adversos cardíacos se reportaron seis casos (0,08%) considerados causalmente relacionados con la vacuna, incluyendo taquicardia, inversión de la onda T y elevación del segmento ST en el electrocardiograma. Ninguno fue considerado grave. Tras la vacunación también se observó un aumento asintomático de troponina-I, sobre el límite normal superior, e inferior a dos veces este límite, cuyo impacto clínico es desconocido.

Esta vacuna está contraindicada en personas con antecedentes de reacción alérgica con una dosis previa de la misma o de alguno de sus componentes y debe ser administrada con precaución en individuos con antecedente de anafilaxia a gentamicina, ciprofloxacino y proteína del huevo.

Los datos sobre el uso de esta vacuna en poblaciones

inmunocomprometidas son limitados; en personas que viven con VIH, la seguridad fue comparable a la de los controles inmunocompetentes. La recomendación de vacunar a personas bajo 18 años de edad debe ser en base al análisis de riesgo-beneficio individual.

Recientemente, la FDA aprobó la administración intradérmica de la vacuna en un contexto de suministro limitado del producto, con capacitación previa del personal de salud sobre esta vía de administración. La inmunización intradérmica favorece la presentación de antígenos a las células inmunológicas generando una respuesta inmune robusta, similar a la obtenida con la administración subcutánea. Esta vía se ha estudiado extensamente en otro tipo de vacunas como por ej. para virus hepatitis A, hepatitis B, papiloma humano, fiebre amarilla y encefalitis japonesa. La inoculación intradérmica permitiría fraccionar la dosis, aumentando la disponibilidad a 5-10 inóculos, favoreciendo el acceso a vacunación en un escenario de escasez mundial de vacunas. A la fecha, no existen estudios clínicos que evalúen la efectividad de la administración intradérmica de JYNNEOS™ en la prevención de viruela del simio como estrategia de profilaxis pre o post exposición a la enfermedad; sin embargo, los datos de inmunogenicidad disponibles sugieren que la administración fraccionada por vía intradérmica podría ser de ayuda en la contención del brote como medida de protección individual y de salud pública.

Vacuna LC16m8™

Vacuna de 3ª generación, contiene la cepa Lister del virus vaccinia atenuado, replicante, desarrollada en cultivos celulares. Presenta una delección en la proteína viral B5R, por lo que su capacidad replicativa es menor que la cepa vacunal de la vacuna ACAM200™. Se administra por método de escarificación, en dos dosis.

Desarrollada, registrada y aprobada en 1975 en Japón para la erradicación de la viruela humana, se administra desde la edad pediátrica y su aplicación cesó en 1980.

Estudios en animales y clínicos realizados por el Ministerio de Salud de Japón con 90.000 dosis administradas entre 1974 y 1975, principalmente en niños, demostraron su inmunogenicidad y seguridad, sin detectarse eventos adversos serios. En adultos, la vacuna demostró ser segura con bajo reporte de eventos adversos, en personas con y sin vacunación previa contra la viruela humana. Entre ellos los eventos adversos reportados se registraron aumento de volumen ganglionar axilar (2,8 vs 25,5%), fatiga (0 vs 1%), autoinoculación (1,4 vs 0%), fiebre (2,8 vs 1,0%), eritema (0 vs 7,1%) y edema (0 vs 0,4%) en el sitio de inoculación y complicaciones asociadas a la vacunación (0 vs 1%). Las frecuencias fueron menores en las revacunaciones que en las dosis primarias.

Recomendaciones internacionales sobre vacunación contra la viruela símica

- La OMS no recomienda la vacunación poblacional contra la viruela símica en la fase actual del brote. El Grupo Asesor en Estrategias de Inmunización de la OMS ha propuesto recomendar la vacunación post exposición (PEPV) a los contactos estrechos de los casos con evaluación de riesgo versus beneficio caso a caso, utilizando vacunas de segunda o tercera generación e, idealmente, administrada dentro de los cuatro días y hasta los 14 días posteriores a la primera exposición, en ausencia de síntomas, para prevenir o mitigar el desarrollo de la enfermedad.

La vacunación preventiva primaria como profilaxis previa a la exposición (PPV) es recomendada a individuos en alto riesgo de exposición (como hombres que tienen sexo con hombres, homosexual, bisexual y/o con múltiples parejas sexuales), trabajadores de la salud con alto riesgo de exposición, personal de laboratorio que trabaja con orthopoxvirus, personal de laboratorio clínico que realiza pruebas de diagnóstico para la viruela símica y para miembros del equipo de respuesta de brote designados por las autoridades de salud pública de cada país. Los programas de vacunación deben estar acompañados de una vigilancia exhaustiva, el rastreo de contactos, una intensa campaña de información y con una farmacovigilancia sólida. Promueve, además, que la vacunación se realice en el contexto de estudios colaborativos de efectividad de vacunas con protocolos estandarizados y herramientas de recopilación de datos. Las recomendaciones de vacunación son provisionales y se actualizarán en base a la información disponible (<https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--4-24-august-2022>).

La OMS divide a los Estados Partes en cuatro grupos, de acuerdo al riesgo en función de su situación epidemiológica, pautas de transmisión y capacidades. Nuestro país se incluye en el Grupo 2, que corresponde a: Estados Partes con casos recientemente importados de viruela símica en la población humana y/o que experimentan de otro modo, la transmisión del virus de la viruela símica de persona a persona, en particular en grupos de población destacados y comunidades con alto riesgo de exposición.

En este grupo, la OMS recomienda considerar:

- El uso selectivo de vacunas de segunda o tercera generación contra la viruela o la viruela símica para la PEPV en los contactos, incluidos los contactos domésticos, sexuales y de otro tipo de los casos en la comunidad, y en los trabajadores de la salud si se ha producido una ruptura del equipo de protección personal (EPP).

- El uso selectivo de vacunas para la vacunación preventiva primaria previa a la exposición (PPV) en personas con riesgo de exposición; puede incluir a los trabajadores de la salud con alto riesgo de exposición, al personal de laboratorio que trabaja con orthopoxvirus, al personal de laboratorios clínicos que realiza pruebas de diagnóstico para la viruela símica y a las comunidades con alto riesgo de exposición o con comportamientos de alto riesgo, como las personas con múltiples parejas sexuales.

- El Centro de Control de Enfermedades de E.U.A. (CDC), en conjunto con el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomiendan la vacunación contra la viruela símica previo a eventos de exposición al virus, a grupos estratégicos como personal militar y trabajadores de laboratorios que manipulan orthopoxvirus, animales o realizan el diagnóstico. En caso de exposición, se recomienda vacunar dentro de los cuatro días post exposición para prevenir el desarrollo de la enfermedad. Si bien la administración entre los cuatro y 14 días post exposición no previene la enfermedad, sí contribuye a disminuir la sintomatología. Se recomienda la revacunación con una sola dosis en una persona expuesta al virus de la viruela símica que hubiese sido vacunada más de tres años antes y en quienes recibieron la vacuna anti-variólica alguna vez en su vida.

En el actual brote en E.U.A., el CDC no recomienda el uso poblacional de la vacuna. La recomendación es inmunizar con vacuna de 3ª generación (JYNNEOST™) a los contactos cercanos de personas infectadas con alto riesgo de exposición al virus, hasta cuatro días post contacto, priorizando a los hombres que tienen sexo con hombres, dado el $R_0 > 1$, el que aumenta con mayor número de parejas sexuales. Con esta indicación contribuiría, además, a disminuir la transmisión en la población general. Dado el aún limitado suministro de vacuna, la FDA ha aprobado recientemente la administración intradérmica con menor dosis, aumentando así las dosis disponibles, lo que requiere previa capacitación del personal de salud a cargo de la administración del producto.

- La Agencia de Seguridad de Salud del Reino Unido (*UK Health Security Agency*) publicó el 20 de junio del 2022 una recomendación que ofrece la vacunación a grupos poblacionales específicos, con el objetivo de interrumpir la cadena de transmisión mediante la vacunación post exposición, incluyendo hombres homosexuales y bisexuales con alto riesgo de exposición a la viruela símica, como medida de control del brote. Los criterios de selección estarían determinados por diversos factores y serían similares a los aplicados para la administración de profilaxis pre exposición (PrEP) para VIH, independiente del estado de VIH. También señalan que el riesgo

es muy bajo en personal de salud, cuando se utilizan los EPP de forma adecuada. Se desconoce la efectividad de la vacunación para la viruela símica. La profilaxis previa a la exposición se ofrece a hombres que tienen relaciones con hombres y que presentan un mayor riesgo, a los trabajadores de la salud y a los contactos de las personas que viven con VIH. Dado que el suministro de vacunas es limitado, se prioriza la vacunación post exposición.

- El Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades y la Autoridad de Preparación y Respuesta ante Emergencias Sanitarias de la Comisión Europea, de acuerdo con modelos matemáticos, indican mayor probabilidad de controlar el brote si se introduce también la vacunación. En concreto, se ha concluido que, cuando la trazabilidad de contactos no sea factible u óptima, la estrategia más eficaz es la vacunación previa a la exposición de las personas que tienen mayor riesgo de estar expuestas al virus, lo que puede ser difícil de implementar, entre otras causas, por la disponibilidad limitada de las vacunas.

- El Ministerio de Sanidad de España recomienda, dada la actual disponibilidad limitada de dosis, priorizar el papel en la prevención o atenuación de la enfermedad con vacuna como profilaxis post exposición en contactos estrechos de casos confirmados y no recomienda la vacunación pre exposición. De acuerdo a la disponibilidad de vacunas, las características de la enfermedad y a la evolución del brote, se define la vacunación de las personas clasificadas como contactos estrechos de casos confirmados, o vacunación de contactos estrechos que sean personas con alto riesgo de gravedad o de exposición, priorizando la oferta de la vacunación a personas con inmunodepresión, incluyendo infección con VIH con < 200 linfocitos (L) T CD4+/mm³; personal sanitario con contacto cercano sin EPP, y personal de laboratorio que maneja muestras de pacientes sospechosos o confirmados y con algún incidente en el uso del EPP. Tras el contacto estrecho con un caso confirmado, se aplicará una dosis en los primeros cuatro días y, si se dispone de un suministro de vacunas suficiente, se podrá completar la vacunación con una segunda dosis a los 28 días de la primera, en las personas sin antecedente de vacunación frente a la viruela. Se evaluará la necesidad de administrar una segunda dosis en quienes presentan este antecedente.

- El Gobierno de Canadá recomienda aplicar vacunación previa a la exposición con un enfoque amplio. La vacuna Imvamune™ está autorizada por Health Canada para la inmunización contra la viruela, la viruela símica y otros virus de la viruela, en adultos mayores de 18 años. El Comité Asesor de Inmunizaciones de Canadá (NACI) recomienda una dosis única de esta vacuna para la vacu-

nación post exposición (PEPV) en personas con un alto riesgo de exposición, definido por Public Health Agency of Canada (PHAC), de un caso probable o confirmado de viruela símica, o dentro de un entorno donde está ocurriendo la transmisión. Esta dosis debe ofrecerse lo antes posible, idealmente dentro de los cuatro días posteriores a la exposición, pero puede considerarse hasta 14 días después de la última exposición. La PEPV no debe ofrecerse a personas con una infección de viruela símica en curso. Se puede ofrecer una segunda dosis después de 28 días si la evaluación indica un riesgo continuo de exposición. En personas con antecedentes de miocarditis y/o pericarditis vinculadas a una dosis previa de una vacuna contra orthopoxvirus se deben analizar los beneficios y riesgos de recibir esta vacuna. La vacunación debe ser, al menos, cuatro semanas antes o después de una vacuna de ARNm COVID-19, si es posible; sin embargo, esta situación no debe retrasar la administración de Imvamune™.

Fuera del brote actual de viruela del simio, el National Advisory Committee on Immunization (NACI) recomienda Imvamune™ para la vacunación primaria previa a la exposición en entornos de investigación de laboratorio de rutina donde se estudian orthopoxvirus replicantes.

- La Autoridad de Salud de Francia (*Haute Autorité de Santé; HAS*) recomienda implementar una estrategia de vacunación reactiva post exposición, utilizando vacunas de 3ª generación por su perfil de tolerancia superior a las de 1ª y 2ª generación, idealmente administrada dentro de los cuatro días y máximo a los 14 días posteriores al contacto de riesgo, en un régimen de dos dosis (tres dosis en sujetos inmunocomprometidos), espaciados con 28 días de diferencia, para personas adultas con contacto en riesgo de exposición al virus de la viruela símica, incluidos los profesionales de la salud expuestos sin medidas de protección individual.

- El Servicio de Salud de Bélgica (SHC): recomienda usar solo la vacuna contra la viruela de 3ª generación en contactos de alto riesgo de casos confirmados con RPC positiva (contacto sexual y contacto estrecho piel con piel con un individuo infectado y con lesiones cutáneas). Si el suministro de vacunas es muy limitado, recomiendan priorizar la vacunación para contactos de muy alto riesgo y alto riesgo incluyendo niños, mujeres embarazadas o mujeres lactantes y pacientes inmunodeprimidos, especialmente los pacientes con VIH con recuentos de LT CD4+ bajos.

- El Comité Asesor de Inmunización de Alemania (Standing Committee on Vaccination de Alemania [STIKO]) recomienda la vacuna Imvanex™ para la vacunación posterior a la exposición (PEPV) a la viruela símica y para personas con un mayor riesgo de exposición

e infección (por ejemplo, durante un brote del virus de la viruela del simio). Dado que la vacuna actualmente solo está disponible de forma limitada, se debe priorizar PEPV a los contactos expuestos. Además, las personas con un mayor riesgo de un curso grave (p. ej., personas con inmunodeficiencia) deben tener preferencia, tanto para la PEPV como para la indicación de vacunación primaria pre exposición.

Recomendación del CAVEI sobre la introducción de vacuna símica

Propósito

A la fecha, la disponibilidad de información científica sobre eficacia y efectividad de las vacunas de 3ª generación contra la viruela símica es limitada. Según los antecedentes aquí revisados, y de acuerdo a la evolución epidemiológica de la enfermedad, el CAVEI recomienda incorporar la vacunación contra la viruela símica como medida de control de brote para interrumpir la cadena de transmisión como también con el propósito de reducir el riesgo de enfermedad grave, junto a las medidas de salud pública no farmacológicas. La vacuna a utilizar en nuestro país debe contar con la autorización correspondiente del Instituto de Salud Pública de Chile que es la entidad regulatoria. Una vez autorizado su uso, se recomienda incorporar vacuna de 3ª generación contra la viruela símica, administrada por vía subcutánea y en esquema de dos dosis separadas por 28 días.

Priorización

El CAVEI recomienda la vacunación post exposición priorizada para contactos estrechos de casos confirmados de viruela símica, con riesgo de enfermedad grave. Idealmente, debe ser administrada en los primeros cuatro días y hasta 14 días posteriores a un contacto de riesgo y en ausencia de síntomas. Esta recomendación se realiza en el contexto internacional actual de suministro limitado de vacunas de 3ª generación.

- Esta recomendación incluye hospederos inmunocomprometidos, pacientes con infección por VIH y mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación, en quienes la vacuna de 3ª generación ha demostrado ser segura.

Cuando el suministro de vacunas lo permita, y si la situación epidemiológica lo amerita, se recomendará incorporar vacuna de 3ª generación como vacunación preventiva primaria pre-exposición para:

- Personas que mantienen prácticas sexuales de alto riesgo, fundamentalmente, pero no exclusivamente, hombres que tienen sexo con hombres, incluidas dentro de las indicaciones de la profilaxis pre-exposición al VIH (PrEP) o con infección por el VIH en seguimiento en las consultas hospitalarias.
- Personas con riesgo ocupacional como personal de salud en consultas de atención de ITS/VIH, y personal de laboratorio que manipulan muestras potencialmente contaminadas con virus de la viruela símica.

Co-administración con otras vacunas

En relación a la co-administración de vacuna de 3ª generación contra la viruela símica con otras vacunas:

- Se recomienda administrar la vacuna contra viruela símica, al menos cuatro semanas antes o después de recibir una vacuna de ARNm contra la COVID-19 u otra vacuna, para facilitar la caracterización y causalidad de eventuales ESAVIs, por ejemplo, en relación a miocarditis y/o pericarditis. Sin embargo, se debe priorizar la protección contra la viruela símica; por tanto, la vacunación previa o concomitante con otras vacunas no debe retrasar la recepción de esta.

Farmacovigilancia

La vacunación contra la viruela símica deberá contar con un programa activo de farmacovigilancia.

Comunicación de riesgo

En el contexto epidémico actual, es fundamental y relevante la comunicación de riesgo dirigido a la comunidad, con mensajes relacionados a educar sobre actividades de riesgo de adquirir la enfermedad, promover las medidas preventivas y consulta precoz frente a síntomas sugerentes y programas de capacitación para el personal sanitario en la identificación, diagnóstico y notificación oportuna de los casos y trazabilidad de contactos para implementar la estrategia de vacunación.

Esta recomendación podría modificarse según la evolución epidemiológica, suministro de vacunas y la disponibilidad de nueva información científica.

Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización, CAVEI

6 de septiembre de 2022

Referencias bibliográficas

- 1.- [https://www.who.int/es/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulatory-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/es/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulatory-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)
- 2.- <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--424-august-2022>
- 3.- [https://www.minsal.cl/casos-confirmados-viruela-del-mono/#:~:text=25%20casos%20se%20encuentran%20de,de%20la%20polimerasa%20\(ISP\)](https://www.minsal.cl/casos-confirmados-viruela-del-mono/#:~:text=25%20casos%20se%20encuentran%20de,de%20la%20polimerasa%20(ISP))
- 4.- Philpott D, Hughes C, Alroy K, Kerins J, Pavlick J, Asbel L, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of monkeypox cases - United States, May 17 July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022, 71 (32): 1018-22. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7132e3.htm>
- 5.- Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin 27 July 2022. <https://www.who.int/republic-of-moldova/publications/m/item/joint-ecdc-who-regional-office-for-europe-monkeypox-surveillance-bulletin--27-july-2022>
- 6.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568176/?report=printable#b0255>
- 7.- Adler H, Gould S, Hine P, Snell L B, Wong W, Houlihan C, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1153-62. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
- 8.- Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, Matusali G, Pinnetti C, Meschi S, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infect Dis* 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00513-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00513-8).
- 9.- Inserto FDA: JYNNEOS, 6/2021.
- 10.- Kennedy J, Gurwith M, Dekker C, Frey S, Edwards K, Kenner J, et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. *J Infect Dis* 2011, 204: 1395-402. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir527>.
- 11.- Yokote H, Shimmura Y, Kanehara T, Maruno S, Kuranaga M, Matsui H, et al. Safety of attenuated smallpox vaccine LC16m8 in immunodeficient mice *Clin Vaccine Immunol* 2014z, 21 (9): 1261-6. <https://doi.org/10.1128/CVI.00199-14>.
- 12.- Nishiyama Y, Fujii T, Kanatani J, Shinmurac Y, Yokotec H, Hashizume S. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture "LC16-KAKETSUKEN": Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. *Vaccine* 33 (2015): 6120-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.067>.
- 13.- Petersen E, Zumla A, Hui D S, Blumberg L, Valdoleiros S R, Amapo L, et al. Vaccination for monkeypox prevention in persons with high-risk sexual behaviours to control on-going outbreak of monkeypox virus clade 3. *Intern J Infect Dis* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.04>.
- 14.- Monkeypox PHEIC decision hoped to spur the world to act. *Zarocostas J. The Lancet* 2022. 30 July-5 August; 400(10349): 347. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01419-2).
- 15.- Multi-country outbreak of monkeypox. External Situation Report 4, published 24 August 2022. WHO. <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--4---24-august-2022>.
- 16.- Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident. UK Health Security Agency. Updated May 2022 v6.6.
- 17.- Endo A, Murayama H, Abbott S, Ratnayake R, Pearson C, Edmunds W J, et al. Heavy-tailed sexual contact networks and the epidemiology of monkeypox outbreak in non-endemic regions, May 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.06.13.22276353>.
- 18.- https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Monkeypox/docs/Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf
- 19.- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/25-26/Art_01.htm (STIKO)
- 20.- <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization/naci-guidance-immvaccine-monkeypox/guidance-immvaccine-monkeypox-en.pdf> (CANADA)
- 21.- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/avis_n2022.0034_sespev_du_20_mai_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_vaccination_contre_la_variole_du_singe_monkeypox_vir.pdf (HAS FRANCIA).
- 22.- Brooks J T, Marks P, Goldstein R, Walensky R. Intradermal vaccination for Monkeypox - Benefits for individual and public health. *N Engl J Med*. 2022 (September 29): 387: 1151-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2211311>.
- 23.- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1096682/Recommendations-for-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident-5-aug-2022.pdf (REINO UNIDO)
- 24.- https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220621_shc_9720_monkeypox_vaccination_vweb.pdf
- 25.- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>