

Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono

Aprobado por la Comisión de Salud Pública en la reunión mantenida el 22 de agosto de 2022

El actual brote de viruela del mono fue comunicado el 15 de mayo de 2022 y la OMS lo ha declarado como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII)¹ el 23 de julio de 2022. Este brote tiene unas características singulares que lo diferencian de otros anteriores ya que la mayor parte de los casos detectados se han asociado a relaciones sexuales en contexto de alto riesgo, y los casos presentan en su mayoría sintomatología leve y autolimitada.

La disponibilidad de dosis de vacunas para su prevención, tanto actualmente como a corto plazo es limitada, debido a la alta demanda mundial y a las dificultades para su fabricación, puesto que toda la producción mundial procede de un único laboratorio. En España, en estos momentos, se está utilizando una vacuna frente a la viruela del mono bajo dos marcas comerciales (IMVANEX y, sobre todo, JYNNEOS) y se está negociando la adquisición de un mayor número de dosis.

Teniendo en cuenta la limitada cantidad de dosis iniciales, desde la Comisión de Salud Pública (CSP) se aprobaron unas primeras recomendaciones de vacunación posexposición a contactos estrechos (aprobada por la CSP el 9 de junio de 2022)². Las recomendaciones se actualizaron el 12 de julio de 2022³ teniendo en cuenta la situación epidemiológica y disponibilidad de dosis, incluyendo la vacunación frente al virus de la viruela del mono en dos situaciones: profilaxis preexposición y profilaxis posexposición, priorizando la vacunación preexposición en personas menores de 45 años con prácticas sexuales de alto riesgo.

Dado el suministro limitado a nivel mundial de la vacuna frente a viruela del mono y el incremento de demanda dada la situación actual, las agencias regulatorias (EMA⁴ y FDA⁵) han evaluado la evidencia para apoyar estrategias de vacunación alternativas, en concreto, la administración por vía intradérmica de una dosis fraccionada de la formulación actualmente autorizada para administración subcutánea.

En este documento se revisa la evidencia sobre la posología alternativa a la que figura en la ficha técnica de IMVANEX y se revisan las recomendaciones, teniendo en cuenta las dosis disponibles y la situación epidemiológica. Además, se realizan recomendaciones de manejo durante la administración de nueva dosificación en base a recomendaciones de la EMA⁴ y la FDA⁵.

1. Situación actual del brote de viruela del mono

Hasta el 19 de agosto de 2022 se han notificado más de 13.900 casos de viruela del mono en la Región Europea de la OMS, siendo España el país con el mayor número de casos⁶. En el resto del mundo, a 19 de agosto, se han notificado un total de 20.736 casos confirmados en países no endémicos, siendo Estados Unidos (14.115), Brasil (3.450), Canadá (1.126) y Perú (834) los países más afectados.

En España, a fecha 19 de agosto de 2022⁷ se han notificado 6.119 casos de viruela del mono, según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). La mayoría de los afectados son hombres, adultos y

nacidos en España. La evolución de los pacientes en general fue favorable, aunque entre un 3-7 % de los casos requirieron hospitalización y/o presentaron alguna complicación. Se han producido dos fallecimientos. La información sobre situación epidemiológica se actualiza regularmente en:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/home.htm>

https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Viruela-del-mono.aspx

2. Modelos matemáticos

En la última actualización realizada desde el ECDC, el 8 julio de 2022⁸, se muestra información de la aplicación de modelos matemáticos al control del brote de viruela del mono en función de la estrategia de vacunación. Los resultados muestran que la vacunación como profilaxis preexposición es la estrategia más eficaz para controlar el brote. El modelo indica que la vacunación, si la aceptación es lo suficientemente alta y cuando se usa además el aislamiento efectivo de casos y el rastreo de contactos, aumenta sustancialmente el potencial para controlar el brote.

Un artículo en *preprint* sobre la aplicación de modelos matemáticos realizado en Bélgica⁹, muestra la importancia de los casos de viruela del mono no identificados en los brotes y, en situaciones en las que el rastreo de contactos sea poco efectivo, la vacunación posexposición es menos efectiva que la vacunación preexposición.

3. Evidencia sobre diferente dosificación de la vacuna Imvanex/Jynneos

Como parte de un ensayo clínico fase 2^{10,11} llevado a cabo en EEUU en 2010, se estudió la inmunogenicidad y seguridad de la administración por vía intradérmica de dos dosis de 0,1 ml separadas por un intervalo de 28 días y se comparó con la administración por vía subcutánea de dos dosis completas (0,5 ml) separadas por un intervalo de 28 días (pauta estándar). La vacuna administrada en el ensayo clínico (IMVAMUNE), es equivalente a las vacunas actualmente comercializadas con los nombres de IMVANEX¹² en la UE y JYNNEOS en EEUU.

Este ensayo clínico incluyó 524 voluntarios adultos sanos, no vacunados previamente frente a la viruela, de los cuales 165 sujetos se incluyeron en el grupo de administración subcutánea (SC) y 192 en el grupo de administración intradérmica (ID). El resto de los participantes recibieron una formulación diferente de la vacuna (liofilizada) por vía subcutánea. Se excluyeron mujeres embarazadas. La edad media fue de 26,8 años (rango: 18-39 años). No se observaron diferencias significativas en la distribución de sexo, etnia y edad entre los diferentes grupos.

Se observó que la administración por vía intradérmica de un 1/5 de la dosis administrada por vía subcutánea (0,1 ml), era inmunológicamente no inferior respecto de la dosis administrada por vía subcutánea (0,5 ml). La respuesta inmune humoral fue similar en ambos grupos. No se estudió la respuesta inmune celular en este ensayo clínico.

Con respecto a la tasa de seroconversión, la media geométrica del título de anticuerpos (GMT, por sus siglas en inglés) desarrollados después de la administración de la 2ª dosis (días 42-208) fue de 49,5 (IC

95%: 40,0-61,3) y de 59,6 (IC 95%: 48,1-74,0) para el grupo de administración SC [N=149] y para el grupo de administración ID [N=146], respectivamente.

El número máximo de respondedores basado en el título máximo de anticuerpos en cada grupo fue de 95,3% (142/149) y 94,5% (138/146) respectivamente. A los 180 días después de la administración de la 2ª dosis, los títulos de GMT disminuyeron a 10,2 (IC 95%: 9,4-11,0) y 10,4 (IC 95%: 9,4-11,5), y el 39,2 % y el 35,2 % de los sujetos permanecieron seropositivos para los grupos de administración SC e de ID, respectivamente.

En relación a la reactogenicidad, como es de esperar en la administración ID, fue mayor que la SC. Es conocido que la administración intradérmica es más reactogénica que la administración subcutánea. Esta diferencia fue significativa en la reactogenicidad local (con duración de al menos 30 días) (25,1% grupo SC vs 67% grupo ID). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a reactogenicidad sistémica entre ambos grupos.

Se observó una desproporción significativa en el desarrollo de eritemas o induraciones en el lugar de administración entre ambos grupos siendo mayor (84,4% en grupo de SC vs 100% en el grupo ID). Cabe señalar que en el grupo de administración ID se observó que un 36,1% de los sujetos tuvieron una decoloración leve de la piel en el lugar de inyección que duró \geq 6 meses. El 51,1% de los sujetos en el grupo de administración SC y el 60,2% en el grupo de administración ID desarrollaron alguna reacción sistémica (astenia, fiebre moderada cefalea, mialgias, náuseas, anorexia¹³), siendo la gran mayoría leves o moderadas. No se reportaron eventos adversos graves asociados con la vacunación durante el periodo del estudio.

4. Grupos de población a los que se recomienda la vacunación

En vista a la evolución de la epidemia en las últimas semanas, con cambios en la gravedad, constante aumento de casos y trasmisión sostenida, así como al potencial de la vacunación para un mejor control del brote, pero con limitación de la disponibilidad de dosis, se revisan las recomendaciones realizadas el 12 de julio de 2022, teniendo en cuenta la oportunidad de optimizar las dosis disponibles en este momento.

Se recomienda la vacunación tanto para la profilaxis preexposición como posexposición a los siguientes grupos de población:

4.1. Profilaxis preexposición

Se recomienda la vacunación de las personas que no hayan pasado la enfermedad con mayor riesgo de exposición:

- 1- Personas que mantienen prácticas sexuales de alto riesgo, fundamentalmente pero no exclusivamente GBHSH (Gays, Bisexuales y Hombres que tienen sexo con Hombres) incluidas dentro de las indicaciones de la profilaxis preexposición al VIH (PrEP) o con infección por el VIH en seguimiento en las consultas hospitalarias.
- 2- Personas con riesgo ocupacional como personal sanitario en consultas especializadas en atención de ITS/VIH que atienden a personas con prácticas de alto riesgo y personal de laboratorio que manejan muestras potencialmente contaminadas con virus Monkeypox o personal que se encarga de la desinfección de superficies en locales específicos donde se mantienen relaciones sexuales

de riesgo, siempre que no se pueda garantizar otros medios de protección como el uso de elementos de protección individual adecuados.

4.2. Profilaxis posexposición

Se recomienda la vacunación en:

- 1- Contactos estrechos de casos confirmados con alto riesgo de enfermedad grave:
 - a. Personas con inmunodepresión, incluyendo infección con VIH con <200 células/ml
 - b. Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación
 - c. Población infantil de cualquier edad

Aunque no existen datos específicos sobre la vacunación en menores de 18 años y mujeres embarazadas, la enfermedad puede ser más grave y causar secuelas. Se recomienda la utilización de un consentimiento informado en estos grupos de población tras realizar una evaluación individualizada del riesgo/beneficio.

- 2- Otras personas, ya incluidas en el Protocolo para la detección precoz y manejo de casos ante la alerta de viruela de los monos (Monkeypox):
 - a. Personal sanitario que haya tenido un contacto cercano (inferior a 1 metro en la misma habitación) sin EPI o que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPI.
 - b. Personal de laboratorio que maneje muestras de pacientes sospechosos o confirmados de MPX que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPI.
 - c. Contactos estrechos (independientemente de su vulnerabilidad) de casos confirmados, en caso de mayor disponibilidad de dosis.

5. Priorización y recomendaciones de vacunación

5.1. Priorización

Se priorizarán los siguientes grupos de población:

- **Profilaxis preexposición:** Personas que no hayan pasado la enfermedad con anterioridad y que mantienen prácticas sexuales de alto riesgo. Fundamentalmente, pero no exclusivamente, GBHSH (Gays, Bisexuales y Hombres que tienen Sexo con Hombres) incluidas dentro de las indicaciones de la profilaxis preexposición al VIH (PrEP) o aquellas con infección por el VIH en seguimiento en las consultas hospitalarias.

Debido a la limitación en el número de dosis, dentro de este grupo se comenzará a vacunar a las personas que no hayan recibido la vacuna frente a la viruela con anterioridad y que cumplan con alguno de los siguientes criterios: tener alto intercambio de parejas sexuales (10 o más en el último año o más de tres en los últimos 3 meses), acudir a lugares específicos para practicar sexo en grupo, haber presentado ITS en el último mes.

- **Profilaxis posexposición** de contactos estrechos de casos confirmados, sobre todo aquellos con alto riesgo de enfermedad grave (población infantil, las embarazadas y las personas con inmunodepresión), así como personal sanitario y de laboratorio con contacto con casos confirmados y que hayan tenido alguna incidencia en el uso de EPI.

5.2. Vacunación

- A. **La pauta de vacunación recomendada es de dos dosis con un intervalo de al menos 28 días.** Debido a la limitación en el número de dosis disponibles, se administrará la primera dosis y se esperará a completar la pauta hasta que se disponga de una mayor cantidad de vacunas, salvo las personas con inmunodepresión, en las que se administrará la pauta completa de dos dosis con el intervalo recomendado.

En las personas con antecedente de vacunación frente a la viruela se puede valorar no administrar la segunda dosis.

En este momento, se administrarán dosis de 0,1 ml por vía intradérmica (ID) en personas de 18 y más años y dosis 0,5 ml por vía subcutánea (SC) en menores de 18 años, embarazadas y personas con inmunodepresión.

- B. En la **profilaxis preexposición**, se administrará la dosis que corresponda de 0,1 ml ID o 0,5ml SC según lo indicado en el apartado A. La segunda dosis se administrará cuando se disponga de un mayor número de vacunas (se darán las indicaciones oportunas).
- C. En la **profilaxis posexposición**, se administrará una sola dosis (de 0.1 ml ID o 0.5ml SC según lo indicado en el apartado A) en los primeros 4 días tras el primer contacto estrecho, aunque podrá ofrecerse hasta los 14 días.

Las personas que reciban la vacunación posexposición recibirán una sola dosis con la dosificación recomendada en cada caso. La segunda dosis solo se les ofrecerá si cumplen criterios para la vacunación preexposición y se seguirán las mismas recomendaciones establecidas para esta vacunación.

5.3. Advertencias y aspectos de manejo de vacunas

- Es importante que la administración por vía ID se realice por personal de enfermería con experiencia o formación en esta técnica de administración.
- Para optimizar el aprovechamiento de la vacuna se recomienda la utilización de jeringas y agujas que minimicen el volumen muerto. Para evitar pérdida residual de volumen de vacuna en la aguja, se podrá utilizar la misma aguja para cargar y administrar la vacuna.
- Se recomienda informar sobre la esperada posibilidad de induración y eritema o cambio de color de la piel en el lugar de la inyección. Estas reacciones adversas locales son autolimitadas y reversibles.
- Una vez descongelados, los viales de vacuna podrán mantenerse 2 meses entre 2 y 8°C (en nevera)^{4,5}.
- Los viales de vacuna están formulados como monodosis de 0,5 ml. Por ello, de cada vial podrán extraerse un máximo de 5 dosis de 0,1 ml por vial. Si la última dosis extraída es menor de 0,1 ml, deberá desecharse (no se completará en ningún caso con producto de otro vial).
- Para minimizar la posible contaminación por microorganismos, una vez realizada la primera punción en el tapón del vial, este debe estar el menor tiempo posible a temperatura ambiente, pudiendo conservarse entre 2 y 8°C (nevera) hasta un máximo de 8 horas. Si la administración de vacuna a diferentes personas no es consecutiva, el vial deberá conservarse en nevera.

Estas recomendaciones se irán adaptando en función de la situación epidemiológica y la disponibilidad de vacunas.

6. Referencias bibliográficas

- ¹ World Health Organization WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022. Disponible en: [WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022](#)
- ² Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono. 9 de junio de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf
- ³ Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono. 12 de julio de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf
- ⁴ EMA. Considerations on posology for the use of the vaccine Jynneos/ Imvanex (MVA-BN) against monkeypox. 19 August 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/considerations-posology-use-vaccine-jynneos/imvanex-mva-bn-against-monkeypox_en.pdf
- ⁵ The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nota de Prensa. 9 de Agosto 2022. Monkeypox Update: FDA Authorizes Emergency Use of JYNNEOS Vaccine to Increase Vaccine Supply. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>
- ⁶ ECDC-WHO. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin. Disponible en: [Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin \(europa.eu\)](#)
- ⁷ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informe Situación Alerta sobre infección de viruela de los monos en España y otros países no endémicos. 16 de agosto. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/docs/Informe_de_situacion_MPX_20220816.pdf
- ⁸ ECDC. Monkeypox multi-country outbreak-first update. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-multi-country-outbreak-first-update>
- ⁹ Van Dijck C., Hens N., Kenyon C., et al. The roles of unrecognized monkeypox cases, contact isolation and vaccination in determining epidemic size in Belgium. A modelling study. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.28.22278048>
- ¹⁰ Frey SE, Wald A, Edupuganti S, et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. Vaccine. 2015 Sep 22;33(39):5225-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.075. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26143613.
- ¹¹ ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT00914732. Lyophilized IMVAMUNE® (1x10⁸ TCID50) Versus Liquid IMVAMUNE® (1x10⁸ TCID50) Administered Subcutaneously and a Lower Dose Liquid IMVAMUNE® (2x10⁷ TCID50) Administered Intradermally. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00914732>
- ¹² European Medicines Agency. Ficha técnica IMVANEX. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>
- ¹³ The U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine: emergency use authorization of JYNNEOS (smallpox and monkeypox vaccine, live, non-replicating) for prevention of monkeypox disease in individuals determined to be at high risk for monkeypox infection. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/160774/download>