Lima, setiembre de 2022

SERIE NOTA TECNICA N° 039-2022

Eficacia y seguridad de las vacunas contra la Viruela Símica

(Actualizado al 16 de septiembre del 2022)

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA Nº 039-2022-UNAGESP-CNSP/INS: Eficacia y seguridad de las vacunas contra la Viruela Símica

POBLACIÓN: Población en riesgo de exposición a viruela símica
TECNOLOGÍA: Vacunas MVA-BN (Jynneos, Imvamune ó Imvanex), ACAM2000 y LC16
FECHA: 22 de setiembre de 2022

I. ANTECEDENTES

- **Este informe** se efectúa en atención a la solicitud de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud.
- **El objetivo es** actualizar la revisión que sintetiza la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de las vacunas contra la viruela del mono.

II. ANÁLISIS

II.1. Formulación de la pregunta PICO

Población	Personas en riesgo de exposición a viruela símica
Intervención	- MVA-BN (Jynneos, Imvamune ó Imvanex) - ACAM2000 - LC16
Comparador	Placebo, otra vacuna (vacuna de viruela), medidas de prevención estándares
Outcome/desenlace	Eficacia - Incidencia de enfermedad sintomática - Incidencia de infección por viruela (sintomáticos y asintomáticos) - Hospitalización - Reducción de la mortalidad Efectividad (Inmunogenicidad): - Títulos de anticuerpos neutralizantes Seguridad - Eventos adversos serios - Eventos adversos locales (dolor, tumefacción, hinchazón) y sistémicos (mialgias, artralgias, etc.(reactogenicidad) - Eventos de especial interés (Miocarditis, hepatotoxicidad, etc.)

II.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) así como estudios observacionales que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en

modelos animales) y artículos de opinión. Además se excluyeron estudios en prepublicación

II.3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Previamente, se realizó la nota técnica Nº 30-2022 titulada "Eficacia y seguridad de las vacunas contra la viruela símica", con fecha 08 de julio de 2022, la cual incluyó a dos vacunas aprobadas en ese momento para la viruela símica (MVA-BN y ACAM2000). Para poder identificar nueva evidencia sobre el tema, se decidió actualizar la búsqueda sistemática, replicándola en cinco bases de datos bibliográficas: MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library, Epistemonikos, a partir del 08 de julio del 2022 hasta el 13 de setiembre de 2022 (Anexo 01)

Debido a que la actualización no identificó nuevos estudios, se considerarán para este informe los hallazgos de la mencionada nota técnica.

De manera complementaria, se realizó una nueva búsqueda sistemática incluyendo la vacuna LC16, que ha sido recientemente aprobada para la prevención de viruela símica.

Esta nueva búsqueda no tuvo límite de fecha de publicación. Este informe incorpora los hallazgos de esta nueva búsqueda, la cual se realizó en las cinco bases de datos bibliográficas MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library, Epistemonikos, hasta el 16 de setiembre de 2022 (Anexo 2)

Adicionalmente, se revisaron los sitios web de en repositorios de instituciones como Organización Mundial de la Salud (OMS) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

III. RESULTADOS

La actualización de la estrategia de búsqueda de la nota técnica previa, identificó 138 estudios, luego de eliminar duplicados, y seleccionar por título y resumen, no se identificó ningún estudio nuevo que responda la pregunta PICO. (Anexo 03)

La nueva búsqueda sistemática para la vacuna LC16, identificó 45 estudios, luego de eliminar duplicados, y seleccionar por título y resumen, no se identificó ningún estudio que responda la pregunta PICO (Anexo 4). Solo se identificó un ensayo de la vacuna LC16 frente a la viruela en adultos.

Se revisó de manera complementaria las recomendaciones de algunos organismos internacionales sobre la vacuna contra la viruela símica.

3.1 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS ACAM2000 Y MVA-BN

3.1.1. Estudios identificados en el Informe de ACIP

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) del CDC de los Estados Unidos, realizó una búsqueda de evidencia hasta el 12 de agosto de 2020, para sustentar las recomendaciones sobre la efectividad y seguridad de la vacuna contra la viruela símica (1). Este informe incluye recomendaciones basadas en evidencia y califica los estudios identificados aplicando la metodología GRADE. Este informe incluye ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos no aleatorizados (reportados en el informe de CDC como observacionales ya que en su mayoría correspondieron a estudios de un solo grupo). Los desenlaces presentados fueron: prevención de enfermedad, severidad de enfermedad, eventos adversos serios, riesgo de mio/pericarditis.

Las características de los ensayos clínicos aleatorizados identificados en el informe se presentan a continuación:

Pittman et al 2019 realizaron un ECA etiqueta abierta fase 3 en 433 soldados estadounidenses de Corea del Sur, con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna vaccinia Ankara modificada (MVA) como potencial vacuna contra la viruela. El Grupo 1 recibió vacuna MVA-BN (semana 0, 4) luego ACAM2000 semana 8, mientras que el Grupo 2 recibió ACAM2000 una sola dosis en la semana 0. (2)

Bavarian Nordic et al 2019, reportó los resultados de un ensayo clínico controlado, realizado en Estados Unidos, en 440 pacientes, cuyas edades oscilaban entre 18 a 42 años y no presentaban historia de vacunas de smallpox. Los grupos recibieron las vacunas MVA-BN y ACAM200 respectivamente. La administración de las vacunas para ambos grupos se realizar en grupos: Grupo 1, Periodo 1, luego de 1er dosis de MVA-BN (n220); Grupo 1, Periodo 2, luego de la segunda dosis de MVA-BN (n=208); Grupo 1, Periodo 3, luego de ACAM2000 (n=196); Grupo 2, ACAM2000 (N=213) (3)

Frey et al 2007, realizaron un ECA fase I, tuvo como objetivo evaluar la seguridad e inmunogenicidad de un rango de dosis y rutas de la administración de IMVAMUNE. Quince sujetos fueron aleatorizados a uno de seis grupos (A, B, C, D, E y F) para recibir diferentes dosis de IMVAMUNE o placebo de solución salina por dos vías diferentes seguidas de Dryvax® o placebo de solución salina. Los sujetos y los investigadores estaban cegados a la asignación de grupo del sujeto. Los sujetos de los Grupos A, B, C y E recibieron dos dosis subcutáneas de IMVAMUNE (2 × 107, 5 × 107, 1 × 108 y 1 × 108 TICD50, respectivamente) o placebo salino (Grupo D) en los días 0 y 28 post 1ra vacunación, y el Grupo F recibió dos dosis intramusculares (1 × 108 TICD50) de IMVAMUNE® (4).

Frey et al 2014, realizaron un ensayo clínico aleatorizado en Alemania. La muestra estuvo conformada por 90 adultos sanos de ambos sexos, mayores de 18 años, quienes no habían recibido vacunas contra la viruela. El diseño fue realizado en dos brazos de 45 participantes. El primer grupo se conformó por sujetos que recibieron dos inyecciones de 0,5 mL de la vacuna MVA a 5×10^8, /mL TCID50 el Día 0, seguidas de una dosis única de placebo salino el día 28. El segundo grupo se conformó por sujetos del grupo SD recibieron MVA a 1×10^8, TCID50 en una inyección de 0,5 mL los días 0 y 28 y placebo salino (0,5 mL) el día 0. Todas las inyecciones se administraron por vía subcutánea sobre el músculo deltoide (5).

Sano et al. 2009, reportó los resultados de un ensayo clínico controlado, realizado en Estados Unidos, con el objetivo de identificar la eficacia y seguridad de la vacuna MVA. Los participantes (n = 90) oscilaban entre 18 a 32 años. El estudio se dividió en 3 grupos. El grupo de intervención fue compuesto por 4 subgrupos cuyo dosaje fue (Grupo A: MVA, subcutáneo, (2 dosis 2x10, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16); Grupo B: MVA, subcutáneo, (2 dosis $5x10^7$, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16); Grupo C: MVA, subcutáneo, (2 dosis $1x10^8$, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) y finalmente el Grupo F: MVA, intramuscular, (2 dosis $1x10^8$, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) (Intramuscular). El grupo comparador recibió el siguiente dosaje: Grupo D: Placebo, Subcutáneo, (2 dosis N/A, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) Grupo E: MVA, subcutáneo, (2 dosis $1x10^8$, 0 y 4 semanas) luego Placebo (semana 16) (6).

Hughes et al 2012, impulsa la investigación de vacunas de tercera generación que neutralicen eficazmente el virus de la viruela. Desarrollan una comparación de ensayos de neutralización utilizando diferentes sustratos, variola y vaccinia (Dryvax y vaccinia modificada Ankara [MVA]). es un estudio realizado USA- Universidad de Saint Louis (SLU) y en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), participaron 46 personas de las cuales 20 participantes recibieron MVA (IMVAMUNE) por vía subcutánea (SC) (1 × 10 8 50 % de unidades de dosis infectivas de cultivo de tejidos [TCID 50]; 2 dosis, con 1 mes de diferencia), y 15 recibieron MVA por vía intramuscular (IM)

(1 × 10 8 TCID 50 ; 2 dosis con 1 mes de diferencia) y 11 recibieron vacunación Dryvax por escarificación (1 dosis) comparados con 11 participantes que recibieron vacunación Dryvax por escarificación (1 dosis). (7)

Parrino et al 2007, realiza un estudio en los Estados Unidos para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de MVA, con la participación de 201 voluntarios entre 18 a 33 años nacidas a mas tardar en 1979 pero menores de 61 años.. La intervención fué desarrollada con 76 personas sin experiencia previa con vaccinia quienes se inscribieron en VRC 201 (fase 1) y 75 personas inmunes a vaccinia que se inscribieron en VRC 203 (fase 2) y el comparador con 64 sujetos que completaron el desafío Dryvax® (fase 1) y 67 sujetos que completaron el desafío Dryvax® (Fase 2) (8)

Overton et al.2018, realizaron un ensayo clínico aleatorizado en Estados Unidos. La muestra estuvo conformada por 3003 adultos sanos, cuyas edades oscilaban entre 18 a 40 años, que habían reportado haber recibido vacuna previamente. El grupo se subdividió en 3 subgrupos. Los grupos 1 a 3 recibieron dos inyecciones subcutáneas de MVA de tres lotes diferentes de vacuna fabricada consecutivamente en las semanas 0 y 4. El grupo 4 recibió dos inyecciones placebo en el mismo intervalo de tiempo. El grupo 4 recibió dos inyecciones de placebo en el mismo intervalo de tiempo. El período de ensayo activo (8-10 semanas) incluyó cinco visitas. Se realizó una visita de seguimiento telefónico 26 semanas después de la segunda inyección. El objetivo primario fue evaluar la equivalencia de tres lotes producidos consecutivamente por PRNT. Los objetivos secundarios fueron evaluar las reacciones adversas poco comunes, con especial atención a los signos y síntomas cardíacos que indican mio/pericarditis, y comparar su frecuencia con las observadas tras el placebo (9).

Greenberg et al. 2015, realizaron un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, fase II controlada en Alemania. La muestra estuvo conformada por 632 adultos sanos de ambos sexos, cuyas edades oscilaban entre 18 a 40 años. El diseño incluyó dos grupos (10).

Bavarian Nordic 2018, realizó un ensayo clínico aleatorizado en Estados Unidos. La muestra estuvo conformada por 632 adultos sanos y pacientes con dermatitis atópica de ambos sexos, cuyas edades oscilaban entre 18 a 40 años. El diseño incluyó dos grupos. El primero de 350 sujetos con dermatitis atópica y el segundo de 282 sujetos sanos (11)

Zitzmann-Roth et al 2015, realizaron un ensayo clínico no aleatorizado en Alemania. La muestra estuvo conformada por 745 adultos sanos, cuyas edades oscilaban entre 18 a 55 años. Al grupo 1, se le administró MVA/MVA; al grupo 2 se le administró MVA/Placebo; al grupo 3 se le administró Placebo/Placebo y al último grupo se le administró solo MVA (12).

Las características de los ensayos clínicos identificados se describen en la Tabla 1.

Descripción de los estudios con resultados para el desenlace: eventos adversos serios

Pittman et al (2019), en general, hubo menor cantidad de eventos adversos o eventos adversos de grado 3 o superior dentro de los 29 días para los tres períodos de vacunación en el grupo de MVA que en el grupo de ACAM2000 (P≤0,008 para todas las comparaciones) (2).

Además de los trastornos generales y las condiciones en el sitio de administración (57 % en el grupo de MVA frente a 96 % en el grupo de ACAM2000), los eventos adversos más comunes dentro de los 29 días posteriores a la vacunación con MVA fueron dolor de cabeza (16 %), mialgia (14 %). % y linfadenopatía (9%), mientras que los eventos adversos más comunes en el grupo de ACAM2000 fueron linfadenopatía (51%), dolor de cabeza (38%), mialgia (36%) y dermatitis de contacto (23%). Dentro de los 29 días posteriores a la vacunación con MVA, hubo 29 eventos adversos de grado 3 o superior en el 4 % de los

participantes que recibieron vacunas con MVA en el grupo de MVA, en comparación con 114 eventos en el 30 % de los participantes en ACAM2000.

Todos los eventos adversos locales solicitados (dolor, eritema, hinchazón, induración y prurito) fueron más frecuentes en el grupo de ACAM2000 que en el grupo de MVA durante cualquier período de vacunación con MVA y después de la vacunación con ACAM2000 cuando fue precedida por la vacunación con MVA (P<0.001 para todos los eventos adversos solicitados). El dolor fue la reacción más frecuente en el lugar de administración después de la vacunación con MVA, y el eritema y el prurito fueron las reacciones más frecuentes en el lugar de administración después de la vacunación con ACAM2000. También hubo menos eventos adversos de grado 3 en el grupo de MVA durante los períodos de vacunación con MVA que en el grupo de ACAM2000 (6 frente a 57).

Cada uno de los eventos adversos generales solicitados (pirexia, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, náuseas, fatiga y malestar general) ocurrió con más frecuencia en el grupo de ACAM2000 que en cualquiera de los períodos de MVA (excepto la pirexia, que ocurrió por igual en el período de MVA 1 y el grupo de solo ACAM2000).

Bavarian Nordic 2019, reportaron los siguientes eventos adversos serios, según grupo y periodo (3). En el grupo 1, periodo 1, se reportaron: apendicitis 1/220 (0.45%), fractura de tibia 1/220 (0.45%). En el grupo 1, periodo 2, no se reportaron eventos adversos serios. En el grupo 1, periodo 3, se identificaron los siguientes eventos serios: absceso periamigdalino 1/196 (0.51%), intoxicación por alcohol 1/196 (0.51%) e ideación suicida 1/196 (0.51%). En el grupo 2, se encontró los siguientes eventos adversos serios, hemorroides 1/213 (0.47%), Accidente de tráfico 1/213 (0,47%) y Rabdomiólisis 1/213 (0.47%) (3).

Frey et al 2014, realizaron un ensayo clínico aleatorizado en Alemania. El desenlace de eventos adversos reportó que no hubo diferencias significativas en el número o la gravedad de los eventos de reactogenicidad o eventos adversos no solicitados o el número de eventos asociados a la MVA entre el grupo alta dosis y el grupo dosis única. En general, la vacuna en alta dosis fue segura y bien tolerada (5).

Parrino et, al 2007 Los resultados reportados indican que no se informaron reacciones sistémicas graves. No hubo episodios de infarto de miocardio, mio/pericarditis o dolor torácico cardiaco. El monitoreo de EKG (Electrocardiograma y enzima cardiaca) de los sujetos se inició cerca del final del estudio. Después de la vacunación primaria, ningún sujeto con vacunas MVA o placebo desarrolló una lesión en el sitio de vacunación; sin embargo, los receptores de MVA reportaron significativamente más dolor en el sitio de vacunación. Después de la exposición a Dryvax®, los sujetos desarrollaron las lesiones más graves y los síntomas locales (8)

Greenberg et al. 2015. El desenlace de eventos adversos reportó que la seguridad general de la vacuna fue similar en ambos grupos. Los acontecimientos adversos que afectaron a la piel fueron significativamente más frecuentes en los sujetos con dermatitis atópica, pero la mayoría de estos acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada. Las tasas de seroconversión y los títulos medios geométricos de anticuerpos totales y neutralizantes específicos de vaccinia en el grupo con dermatitis atópica no fueron inferiores en comparación con los sujetos sano (13).

Bavarian Nordic 2018, realizó un ensayo clínico aleatorizado en Estados Unidos (11). El desenlace de eventos adversos serios reportó: En el grupo de participantes sanos, se identificaron parálisis del músculo extraocular 1/282 (0.35%), lesión en la cabeza 1/282 (0.35%), pérdida de la conciencia 1/282 (0.35%) y ataque de pánico 1/282 (0.35%). En el grupo de participantes con dermatitis atópica, se identificó un caso de neumonía 1/350 (0.29%), neurosis 1/350 (0.29%) y asma 1/350 (0.29%).

Zitzmann-Roth et al 2015. El desenlace de eventos adversos reportó un total de 5 eventos adversos de especial interés posiblemente relacionados (3 casos de palpitaciones, 2 de taquicardia). No se produjo ningún caso de miocarditis o pericarditis. Se notificó un evento adverso grave posiblemente relacionado durante el periodo de seguimiento de 6 meses (sarcoidosis). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron reacciones en el lugar de la inyección (12).

Greenberg et al 2013. El desenlace de eventos adversos serios realizó reportes de acuerdo a cada grupo. El grupo 1 presentó: prurito 4(13%). El grupo 2 presentó: prurito 9 (30%), moretones 3 (10%), calentura 2 (7%) y mareos 2 (7%). El grupo 4 presentó: prurito 6 (10%), calentura 1 (2%). El grupo 4 presentó prurito 11 (37%), moretones 1 (3%) y calentura 1 (3%) (10) .

Desenlace: eventos adversos no serios

Bavarian Nordic 2019, Se reportaron los siguientes eventos adversos no serios, según grupo y periodo (3). En el primer grupo, periodo 1, se reportaron Linfadenopatías 4/220 (1.82%), desórdenes generales: Eritema en el lugar de la inyección 30/220 (13.64%), nódulo en el lugar de la inyección 32/220 (14.55%), eritema en el punto de vacunación 10/220 (4.55%), nódulo en el lugar de la vacunación 11/220 (5.00%), Calor en el lugar de la vacunación 13/220 (5.91%). Con respecto a las Infecciones e infestaciones, se presentaron: nasofaringitis 7/220 (3.18%), Infección del tracto respiratorio superior 14/220 (6.36%). En relación a las lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Laceración 5/220 (2.27%). Sobre los Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo se presentaron Artralgia 4/220 (1.82%), Dolor de espalda 7/220 (3.18%). En relación a Trastornos del sistema nervioso, se identificó dolor de cabeza 4/220 (1.82%) .

En el primer grupo, periodo 2, se reportaron Linfadenopatías 6/208 (2.88%). A nivel de desórdenes generales: eritema en el lugar de la inyección 23/208 (11.06%), nódulo en el lugar de la inyección 13/208 (6.25%), eritema en el punto de vacunación 7/208 (3.37%), nódulo en el lugar de la vacunación 3/208 (1.44%), calor en el lugar de la vacunación 10/208 (4.81%). Con respecto a las Infecciones e infestaciones, se presentaron: nasofaringitis 4/208 (1.92%), Infección del tracto respiratorio superior 14/208 (6.73%). En relación a las lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Laceración 1/208 (0.48%). Sobre los Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo se presentaron Artralgia 4/208 (1.92%). En relación a Trastornos del sistema nervioso, se identificó dolor de cabeza 2/208 (0.96%)

En el primer grupo, periodo 3, se reportaron Linfadenopatías 3/196 (1.53%). A nivel de desórdenes generales:dolor auxiliar 5/213 (2.35%), nódulo en el lugar de la inyección 2/213 (0.94%). Con respecto a las Infecciones e infestaciones, se presentaron: nasofaringitis 5/213 (2.35%), Infección del tracto respiratorio superior 14/213 (6.57%), En relación a las lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Laceración 1/213 (0.47%). Sobre los Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo se presentaron artralgia 6/213 (2.82%), dolor de espalda 4/196 (2.04%). En relación a Trastornos del sistema nervioso, se identificó dolor de cabeza 6/196 (3.06%). A nivel del sistema respiratorio tos 4/196 (2.04%) y en relación a desórdenes dérmicos se encontró dermatitis de contacto 44/196 (22.45%).

En el segundo grupo, se reportaron Linfadenopatías 23/213 (10.80%). A nivel de desórdenes generales: eritema en el lugar de la inyección 1/196 (0.51%), nódulo en el lugar de la inyección 1/196 (0.51%), eritema en el punto de vacunación 2/196 (1.02%), calor en el lugar de la vacunación 1/196 (0.51%). Con respecto a las Infecciones e infestaciones, se presentaron: nasofaringitis 6/196 (3.06%), Infección del tracto respiratorio superior 14/196 (7.14%). En relación a las lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Laceración 4/196 (2.04%) . Sobre los Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo se presentaron artralgia 2/196 (1.02%), dolor de espalda 1/213 (0.47%). En relación a Trastornos del sistema nervioso, se identificó dolor de 5/213 (2.35%). A nivel del sistema respiratorio

tos 1/213 (0.47%) y en relación a desórdenes dérmicos se encontró dermatitis de contacto 49/213 (23.00%).

Pittman et al 2019, Todos los eventos adversos locales solicitados (dolor, eritema, hinchazón, induración y prurito) fueron más frecuentes en el grupo de ACAM2000 que en el grupo de MVA durante cualquier período de vacunación con MVA y después de la vacunación con ACAM2000 cuando fue precedida por la vacunación con MVA (P<0.001 para todos los eventos adversos solicitados). El dolor fue la reacción más frecuente en el lugar de administración después de la vacunación con MVA, y el eritema y el prurito fueron las reacciones más frecuentes en el lugar de administración después de la vacunación con ACAM2000. También hubo menos eventos adversos de grado 3 en el grupo de MVA durante los períodos de vacunación con MVA que en el grupo de ACAM2000 (6 frente a 57) (2) .

Cada uno de los eventos adversos generales solicitados (pirexia, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, náuseas, fatiga y malestar general) ocurrió con más frecuencia en el grupo de ACAM2000 que en cualquiera de los períodos de MVA (excepto la pirexia, que ocurrió por igual en el período de MVA 1 y el grupo de solo ACAM2000).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos identificados

Autor y año	Pittman et al 2019	Bavarian Nordic 2015	Frey et al 2007	Frey et al 2014	Sano et al 2009	Hughes et al 2012	Parrino et al 2007	Overton 2018
Diseño	ECA etiqueta abierta fase 3 NCT01913353	ECA NCT01913353	ECA parcialmente cegado fase I NCT00082446	ECA	ECA NCT00082446	ECA	ECA	ECA NCT01144637
Lugar	Corea del Sur	USA	USA	Alemania	USA	USA	USA	USA
Población	433 militares de EEUU edad promedio 23.5 años DS 4.67 ninguno había recibido vacuna en base a vaccinia Sin comorbilidad	n = 440 adultos sanos de ambos sexos, cuyas edades oscilan entre 18 a 42.	n=90 edad promedio 24.8 años DS 3.8 No haber recibido vacunación por vaccinia virus ni tener cicatriz de vacuna. Sin comorbilidades	n = 90 Edad promedio 18 años Adultos sanos de ambos sexos	N=90 Edad promedio 25 años DS 5.5	46 participantes evaluados.	201 voluntarios de 18 a 33 años. Personas nacidas a más tardar en 1979 pero menores de 61 años. No vacunados contra la vaccinia e inmunes a la vaccinia. Sin comorbilidades	3003 participantes de ambos sexos, ingenuos a la vacuna.
Intervención	n=220 MVA-BN (semana 0, 4) luego ACAM2000 en la semana 8	Dos vacunaciones; MVA BN ®; administradas con 4 semanas de diferencia (Día 0 y Día 28) seguidas de una única vacunación de la vacuna ACAM2000® 4 semanas después de la segunda vacunación MVA BN® (Día 56).	n=15 en cada grupo de diferentes dosis de IMVAMUNE	n=45 G1: Los sujetos (N=45) del grupo HD recibieron dos inyecciones de 0,5 mL de la vacuna MVA a 5×108 /mL TCID50 el Día 0, seguidas de una dosis única de placebo salino el día 28.	Grupo A: MVA (2 dosis 2x10, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) (Subcutáneo) Grupo B: MVA (2 dosis $5x10^7$, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) (Subcutáneo) Grupo C: MVA (2 dosis $1x10^8$, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) (Subcutáneo) Grupo F: MVA (2 dosis $1x10^8$, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) (Intramuscular)	20 participantes recibieron MVA (IMVAMUNE) por vía subcutánea (SC) (1 × 10 8 50 % de unidades de dosis infectivas de cultivo de tejidos [TCID 50]; 2 dosis, con 1 mes de diferencia), y 15 recibieron MVA por vía intramuscular (IM) (1 × 10 8 TCID 50 ; 2 dosis con 1 mes de diferencia) y 11 recibieron vacunación Dryvax por escarificación (1 dosis)	76 personas sin experiencia previa con vaccinia se inscribieron en VRC 201 (fase 1) y 75 personas inmunes a vaccinia se inscribieron en VRC 203 (fase 2)	Los grupos 1 a 3 recibieron dos inyecciones subcutáneas de MVA de tres lotes diferentes de vacuna fabricada consecutivamente en las semanas 0 y 4. El grupo 4 recibió dos inyecciones placebo en el mismo intervalo de tiempo. El grupo 4 recibió dos inyecciones de placebo en el mismo intervalo de tiempo. El período de ensayo activo (8-10 semanas) incluyó cinco visitas. Con una visita de seguimiento telefónico 26 semanas después de la segunda inyección.
Comparador	n=213 ACAM2000 en una sola dosis	A single vaccination of ACAM2000® will be administered at Day 0.	n=15 Placebo seguido de Dryvax n=15 placebo	n=45 G2: Los sujetos (N=45) recibieron MVA a 1×108 TCID50 en una inyección de 0,5 mL los días 0 y 28 y placebo salino	Grupo D: Placebo (2 dosis N/A, 0 y 4 semanas) luego Dryvax (semana 16) (Subcutáneo) Grupo E: MVA (2 dosis $1x10^8$, 0 y 4 semanas) luego Placebo (semana 16) (Subcutáneo)	11 recibieron vacunación Dryvax por escarificación (1 dosis)	64 sujetos completaron el desafío Dryvax® (fase 1) y 67 sujetos completaron el desafío Dryvax® (fase 2)	

Autor y año	Pittman et al 2019	Bavarian Nordic 2015	Frey et al 2007	Frey et al 2014	Sano et al 2009	Hughes et al 2012	Parrino et al 2007	Overton 2018
				(0,5 mL) el día 0. Todas las inyecciones se administraron por vía subcutánea sobre el músculo deltoide.				
Desenlaces reportados	Inmunogenicidad Eficacia surrogada (desafio ACAM2000) eventos adversos	Inmunogenicidad Eficacia surrogada (desafio ACAM2000) eventos adversos	Inmunogenicidad Inmunidad medidas por células eficacia subrogada (desafío Dryvax) eventos adversos locales y sistémicos	Eficacia y seguridad (eventos adversos)	Eventos cardiacos	capacidad de neutralización de títulos	Eventos adversos	Eficacia y seguridad
Financiamiento	Bavarian Nordic	Bavarian Nordic	NIAID	SLU, IU	NIH	Institutos Nacionales de Salud (DMID 02-017)	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas	Biomedical Advanced Research and Development Authority

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos identificados (continuación)

Autor y año	Greenberg et al. 2015 Bavarian 2006	Greenberg et al. 2013	Zitzmann-Roth et al 2015
Diseño / Registro	EC de etiqueta abierta, fase II controlada NCT00316602	EC NCT00189904	EC NCT00316524
Lugar y periodo de enrolamiento	Estados Unidos	USA	Alemania
Población	n=632 edad promedio 30 años Adultos sanos de ambos sexos sin historia de atopía Adultos con dermatitis atópica asintomáticos por al menos un años antes del enrolamiento al estudio.	151 voluntarios de 18 a 55 años, de ambos sexos.	745 participantes de ambos sexos, con edad promedio de 28 años.
Intervención	G1: 350 sujetos con historia de Dermatitis atópica	Participantes con VIH (con y sin vacuna contra la viruela)	Grupo 1: MVA/MVA (sin vacuna contra la viruela previa)
Comparador	G2: 282 sujetos sanos, sin historia de atopia	Participantes sanos, (con y sin vacuna contra la viruela)	Grupo 2:MVA/Placebo (sin vacuna contra la viruela previa) Grupo 3:Placebo/Placebo (sin vacuna contra la viruela previa) Grupo F: MVA/- (con vacuna previa contra la viruela)
Desenlaces reportados	Eficacia (inmunogenicidad) y seguridad (eventos adversos)	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad
Financiamiento	Bavarian Nordic a través de NIAD	DMID, Grant de la Universidad de Indiana, USA	Bavarian Nordic

3.1.2 Desenlaces de Eficacia

En los documentos de CDC y OMS se citan algunos estudios anteriores de África, que brindan una eficacia de aproximadamente de 85% contra la viruela símica, y se cita a un estudio observacional de 1988 llevado a cabo en Zaire (ahora República Democrática del Congo), que incluye 245 personas infectadas con viruela símica y 2278 de sus contactos. La eficacia protectora de la vacunación contra la viruela se puede calcular a partir de las tasas de ataque específicas de vacunación. Las estimaciones son del 85% para contactos domésticos (es decir, (0,110-0,017) /0,110) y 89% para contactos extradomiciliarios, o 85% en general (14).

Tabla de Perfil de evidencia. Comparación Vacuna JYNNEOS MVA-BN versus ACAM2000

Bibliografía: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Use of JYNNEOS (orthopoxvirus) vaccine primary series for research, clinical laboratory, response team, and healthcare personnel | CDC [Internet]. 2022 [citado el 13 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/JYNNEOS-orthopoxvirus-primary-pq1-2.html

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	JYNNEOS MVA-BN	ACAM2000	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Prevención de la enfermedad (evaluado con : media geométrica de los títulos de anticuerpos)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio[a,b]	no es serio	ninguno	213	199	-	MD 1.62 más alto. (1.32 más alto. a 1.99 más alto.)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderado	IMPORTANTE
Prevención de la enfermedad (evaluado con : Tasa de seroconversión)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio[b,c]	serio[d]	ninguno	213/213 (100.0%)	192/199 (96.5)	RR 1.02 (0.99 a 1.05)	19 más por 1,000 (de 10 menos a 48 más)	⊕⊕◯◯ Baja	IMPORTANTE
Severidad de la enfermedad (evaluado con : área de lesión máxima)												
1	ensayos aleatorios	serio[e]	no es serio	no es serio [f]	muy serio [d,g]	ninguno	15/15 (100.0%)[2]	8/8 (100.0%)	RR 1.00 (0.83 a 1.20)	0 menos por 1,000 (de 170 menos a 200 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Eventos adversos serios (evaluado con : Tasa de EAS asociados a la vacuna)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [h]	ninguno	0/269 (0.0%)	1/245 (0.4%)[3]	RR 0.33 (0.01 a 7.70)	3 menos por 1,000 (de 4 menos a 27 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Eventos adversos serios (evaluado con : tasa de EAS relacionados con la vacuna) [4]												

15	estudios observacionales	serio[i]	no es serio	serio[j]	serio[k]	ninguno	4/5237 (0.1%)[5]	3/873 (0.3%)[6]	RR 0.22 (0.05 a 0.99)	3 menos por 1,000 (de 3 menos a 0 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Miopericarditis												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	0/269 (0.0%)	0/245 (0.0%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Miopericarditis												
12	estudios observacionales	serio[i]	no es serio	serio[j]	no es serio	ninguno	1/4938 (0.0%)[7]	5/875 (0.6%)[8]	RR 0.040 (0.004 a 0.310)	5 menos por 1,000 (de 6 menos a 4 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. La media geométrica de los títulos de Ac es una medida indirecta de la eficacia.
b. El estudio de Frey utilizó la vacuna Dryvax en el grupo de comparación. En cuanto a los resultados de inmunogenicidad, no creemos que haya una diferencia significativa entre las dos vacunas vivas.
c. La tasa de seroconversión es una medida indirecta de la eficacia
d. El IC 95 % incluye potencial para un beneficio significativo como para un daño significativo.
e. Preocupaciones por el riesgo de sesgo de desgaste. Los dos grupos que aportaron datos a la intervención y la comparación para este desenlace perdieron entre el 11 y el 21 % de los participantes en el momento en que se evaluó este desenlace
f. La severidad de la enfermedad se midió mediante el área de lesión máxima de la toma. Este estudio, Parrino et al. 2007, reporta la proporción de participantes con una lesión de toma atenuada. La diferencia clínica entre la medición categórica (proporción de participantes con toma atenuada) vs. la medición continua (área de lesión máxima de la toma) es mínima. Creemos que esto no afectará por evidencia indirecta.
g. Tamaño muestral pequeño
h. El tamaño de la muestra es pequeño y no cumple con el tamaño óptimo para evaluar este resultado y sugiere limitaciones en la estimación. Además, el IC 95% incluye el potencial de daño significativo.
i. Hay algunas preocupaciones respecto a sesgo de selección.
j. Comparación indirecta de estudios de un solo brazo agrupados en comparación con un control histórico.
k. Pocos eventos
l. El número de participantes no es lo suficientemente grande para capturar los eventos de miopericarditis.

[1] Para calcular la diferencia de medias y el IC 95 %, los datos de la media geométrica se transformaron en media aritmética. Luego, la estimación del efecto se transformó en diferencia de medias geométricas que es lo que se muestra en la tabla.

[2] Además, para este desenlace existen estudios observacionales de un solo brazo que proporcionan datos para la intervención. Estos datos no se incluyeron en la tabla GRADE porque no hay datos de comparación disponibles en estos estudios. Se agruparon datos de la intervención de 2 estudios de un solo brazo: 42/171 (24,6 %) participantes que recibieron una serie de vacunas primarias MVA(ya

sea MVA-BN o Acambis MVA "ACAM3000") desarrollaron una lesión de toma atenuada después desafío con la vacuna vacuna viva (ya sea ACAM2000 o Dryvax). Entre los otros participantes en los dos estudios, 38/171 (22,2 %) desarrollaron una lesión de toma completa y 89/171 (52,0 %) no desarrollaron ninguna lesión. (Pittman et al. 2007, Seaman et al. 2010, Wilck et al. 2010)

[3] Se experimentó un EAS relacionado con la vacuna después de la administración de Dryvax en el grupo de comparación. El EAS correspondió a enzimas hepáticas severamente elevadas 84 días después de la primera vacuna Dryvax. Esto fue informado en Parrino et al.2007. Este EAS se consideró "posiblemente relacionado con la vacunación". No hay otra información disponible.

[4] Los EAS se definieron de acuerdo con la definición estándar de la FDA, que incluye: muerte, enfermedad potencialmente mortal, hospitalización (inicial o prolongada), discapacidad o daño permanente, anomalía congénita/defecto de nacimiento, intervención requerida para prevenir el deterioro o daño permanente y otros eventos médicos severos. Además, se recopilaron datos sobre cualquier evento adverso específico de la vacuna contra la viruela: encefalitis posvacunales, eczema vaccinatum, vaccinia progresiva y vaccinia generalizada.

[5] EAS relacionados con la vacuna en el grupo de intervención: 1) evento de paresia del músculo extraocular en una persona 8 días después de la 2º vacunación con MVA-BN; probablemente relacionado según los investigadores. 2) evento de sarcoidosis en una persona durante el período de seguimiento de 6 meses; no se puede descartar una relación causal con la vacuna. 3) Evento de infarto agudo de miocardio en una persona 117 días después de la 1º dosis de MVA-BN. Se considera relacionado con la vacunación porque no se encontró otra etiología razonable. 4) Evento de neumonía y pleuresía en una persona 1 día después de la 2º dosis de MVA-BN. Se considera "posiblemente pero poco probable" que esté asociado con la vacunación.

[6] EAS relacionados con la vacuna a partir de datos históricos para la comparación. 1) Un participante desarrolló un trastorno de somatización grave calificado como relacionado con la vacunación con ACAM2000. 2) Un participante desarrolló cambios anormales en el ECG que posiblemente estaban relacionados con la vacunación. 3) Un participante desarrolló un aumento de las enzimas cardíacas que supuestamente estaba relacionado con la vacunación. Referencia: Rosenthal, S., Merchlinsky, M. y Chowdhury, M. (2007). RBPAC Background Document: ACAM200 (Live vaccinia Virus Smallpox Vaccine). Trial number H-400-009. Código de ensayo clínico: H-400-009.
Los datos de comparación se extrajeron de datos históricos. En un ensayo clínico de fase III para ACAM2000, 3/873 (0,34 %) desarrollaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna después de la administración de ACAM2000.

[7] "*Un individuo del Grupo 3 experimentó síntomas que indican posible pericarditis aguda según los criterios del protocolo (dolor torácico que empeora al acostarse). Un examen cardíaco completo, que incluyó auscultación, ECG, prueba de troponina I y ecocardiografía, no confirmó el diagnóstico. El ecocardiograma no reveló signos de derrame pericárdico, roce pericárdico, cambios en el ECG sugestivos de pericarditis, aumento o disminución de la troponina I en la capacidad de ejercicio. Un examen de laboratorio detallado reveló una serología positiva para el virus Coxsackie B en relación temporal con el dolor de pecho informado, lo que sugiere una posible infección viral aguda como la causa potencial de los síntomas*". Fuente: Overton ET, Lawrence SJ, Wagner E, et al. Inmunogenicidad y seguridad de tres lotes de producción consecutivos de la vacuna MVA contra la viruela no replicante: un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. PLoS ONE. 2018;13(4):e0195897.

[8] No hubo datos de comparación disponibles. La comparación se basa en datos históricos, un estudio que informa la tasa de miopericarditis después de la administración de ACAM2000. Fuente: Ficha técnica de ACAM2000, FD

3.2 EFICACIA Y SEGURIDAD DE VACUNA LC16M8

La vacuna LC16m8 es una vacuna de tercera generación que contiene la cepa Lister del virus vaccinia atenuado, mínimamente replicante, desarrollada en cultivos celulares. Fue desarrollada, registrada y aprobada en 1975 en Japón para uso en población pediátrica con el objetivo de enfrentar a la viruela humana.

En 1970, en Japón se recomendó la vacunación frente a viruela utilizando vacuna Lister. En 1974 se vacunó con LC16m8 a 50000 niños japoneses, de los cuales 829 fueron evaluados para detectar reacciones locales y sistémicas. LC16m8 produjo tasas de toma equivalentes a otras vacunas contra la viruela que se habían utilizado en Japón. Al igual que con otras cepas de vaccinia, los efectos adversos máximos de LC16m8 se informaron alrededor del momento de las reacciones pico de viruela (7 a 10 días después de la vacunación) (15,16). La induración local en el lugar de la vacunación, las tasas de fiebre, la temperatura máxima y la duración de la fiebre fueron significativamente menores que con la vacunación con Lister (16)

No se identificaron estudios de eficacia o seguridad de la vacuna frente a viruela símica, sin embargo, se identificó un ensayo clínico de la vacuna LC16m8 frente a viruela en adultos.

Kennedy et al 2011, realizaron un ensayo clínica fase I/II que comparó la seguridad e inmunogenicidad de LC16m8 con Dryvax en 154 pacientes de Estados Unidos, no vacunados con vaccinia(17). Las reacciones locales y sistémicas después de la vacunación con LC16m8 fueron similares a las notificadas después de Dryvax. No se observaron anormalidades clínicamente significativas consistentes con toxicidad cardíaca para ninguna de las vacunas, en las mediciones que se hicieron a los 3,7, 10, 13, 22, 30, 60, 80 y 360 días después de la vacunación.
Seroconversión mediante ensayo PRNT Anti-Dryvax. Los 125 voluntarios vacunados con LC16m8 seroconvirtieron. Para aquellos vacunados con Dryvax, 24 de 28 (86%) se seroconvirtieron. A los 30 días después de la vacunación, los voluntarios de Dryvax que se seroconvirtieron exhibieron un título medio geométrico significativamente más alto que los voluntarios de LC16m8 que se seroconvirtieron, 919 (IC, 565–1493) frente a 279 (IC, 233–333), respectivamente.

3.3 RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

3.3.1. Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS/OPS no recomienda la vacunación masiva contra la viruela del mono en población general. Además, el Grupo Técnico Asesor en Vacunas e Inmunización de la OPS acoge las recomendaciones de la OMS de que la vacunación sólo se ofrezca a los contactos cercanos de un caso confirmado de viruela símica (18).

Para controlar el brote actual, las medidas de salud pública necesarias incluyen el uso de equipos de protección personal (EPP) para los cuidadores, una buena higiene de las manos, y el aislamiento y los cuidados de apoyo de los pacientes del caso mientras dure el periodo infeccioso, es decir, hasta que las lesiones de la piel se sequen, se conviertan en costras y se caigan o las lesiones de la mucosa hayan desaparecido. Esto puede llevar de 2 a 4 semanas.

Para los contactos cercanos de los casos con riesgo alto o medio de exposición, se recomienda la vacunación preventiva post-exposición (PEPV) con una vacuna apropiada de segunda o tercera generación, idealmente dentro de los cuatro días siguientes a la primera exposición (y hasta 14 días en ausencia de síntomas), para prevenir la aparición de la enfermedad o atenuar su gravedad.

Los receptores de la vacuna deben ser informados de que actualmente se desconoce el nivel y la duración de la eficacia protectora, y también de que se necesitan aproximadamente 2 semanas desde el momento de finalizar una serie completa de vacunación (1 o 2 dosis, según el producto) para que se desarrolle la inmunidad.

Vacunación preventiva primaria (pre-exposición) (PPV): La PPV se recomienda para los grupos de alto riesgo, entre los que se incluyen: personas que se autoidentifican como homosexuales o bisexuales u otros hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) u otras personas con múltiples parejas sexuales; y los trabajadores sanitarios con alto riesgo de exposición, el personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus; el personal de laboratorio clínico que realiza pruebas de diagnóstico para la viruela del mono; y los miembros de los equipos de respuesta a brotes (designados por las autoridades nacionales de salud pública).

Si los países utilizan vacunas de tercera generación, la vía de aplicación es subcutánea y no requiere formación adicional para su administración. Sin embargo, si los países utilizan vacunas contra la viruela símica de segunda generación, deben proporcionar formación a los vacunadores para minimizar los errores programáticos y los eventos adversos, ya que el personal de salud no está capacitado en la técnica de administración por escarificación requerida para esta vacuna (19).

Tabla 1
Uso de vacunas para vacunación prevención primaria (pre-exposición) para la prevención de viruela símica. Recomendaciones provisionales de OMS (19 agosto 2022)

Grupo poblacional	Recomendación para vacunación
Población general	No recomendada
Individuos con alto riesgo de exposición, principal pero no exclusivamenre gay, bisexual u otros hombres que tienen sexo con hombres, o indivudos con múltipls parejas sexuales	Recomendado: Vacunas a utilizar: - ACAM2000 - LC16 - MVA-BN
Trabajadores de la salud en riesgo de exposición, personal de laboratorio de investigación, personal de laboratorio clínico que realiza pruebas de diagnóstico para ortopoxvirus y miembros designados del equipo de respuesta en riesgo de exposición ocupacional a la viruela del simio	Recomendado: Vacunas a utilizar: - ACAM2000 - LC16 - MVA-BN
Individuos para quienes no se recomienda replicar la vacuna debido a su corta edad (niños), embarazo, inmunodeficiencias, terapias inmunosupresoras o dermatitis atópica	Recomendado: Vacunas a utilizar: - LC16 - MVA-BN

Tabla 2
Uso de vacunas para vacunación post-exposición de contactos (PEPV) para la prevención de viruela símica. Recomendaciones provisionales de OMS (19 agosto 2022)

Riesgo de exposición	Recomendación para vacunación post-exposiciñn	Vacuna
Alto	PEPV es recomendado con vacuna apropiada para cada individuo.	- ACAM2000 - LC16 - MVA-BN
Medio	PEPV es recomendado con vacuna apropiada para cada individuo.	- ACAM2000 - LC16 - MVA-BN
Bajo / mínimo	**No se recomienda** PEPV	No aplica

Grupos poblacionales especiales

Según la Organización Mundial de la Salud, respecto de las vacunas de segunda y tercera generación, sólo la LC16 (Japón) ha sido autorizada para su uso en niños de todas las edades. Hay poca información sobre la seguridad información sobre ACAM2000 o LC16 entre las mujeres embarazadas, y no hay datos sobre el uso de ACAM2000 en niños.

En el caso de los niños, cuando se considera la vacunación para la profilaxis posterior a la exposición, se prefieren las vacunas no replicantes (MVA-BN) o mínimamente replicantes (LC16). La vacuna LC16 debe utilizarse con precaución en cualquier persona inmunodeprimida o con dermatitis atópica como se ha indicado anteriormente, o durante el embarazo, o que haya experimentado una reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna.

Los proveedores de atención médica y los administradores de la vacuna deben estar preparados para manejar cualquier reacción anafiláctica tras la administración de la LC16.

Los efectos secundarios menores observados tras la administración de la vacuna LC1618 incluyen linfadenopatía, fiebre, fatiga, erupción cutánea, eritema en el lugar de inoculación, dolor articular, hinchazón en el lugar de inoculación y autoinoculación, como se ha descrito anteriormente. La incidencia de efectos secundarios en los vacunados primarios es significativamente mayor que en los revacunados. No se han notificado efectos adversos graves.

Tabla 3
Opción de vacuna para viruela y viruela símica en pacientes pediátricos

Vacuna (Fabricante)	Con licencia para viruela (país, tipo, fecha)	Autorizado para la viruela del mono (país, tipo, fecha)	Consideraciones	Presentación	Inyección materiales
LC16 (KM Biologics) 3ª generación	Japón - Full MA (1975) Estados Unidos – EIND (2014)	No	Aprobado para uso en lactantes y niños (todas las edades) así como como en adultos (todas las edades)	Liofilizado Viales multidosis	Agujas bifurcadas

3.3.2 CDC

En su sitio web con fecha 30 de agosto de 2022, la CDC no recomienda la vacunación frente a monkeypox para población en general o para población sexualmente activa (20).

En el brote actual, es factible la vacunación en los siguientes escenarios:

Ser identificado como un contacto cercano de alguien con viruela del mono. Asimismo, en casos de enterarse de que una de sus parejas sexuales en las últimas 2 semanas ha sido diagnosticada de viruela del mono. Finalmente, se pueden vacunar aquellos hombres que tengan relaciones sexuales otros hombres, considerando múltiples parejas o sexo en grupo, en un local de sexo comercial o zonas donde se produce la trasmisión de la viruela del mono.

Profilaxis posterior a la exposición (PPE) de la vacuna contra la viruela del simio:
Los CDC recomiendan que la vacuna se administre dentro de los 4 días posteriores a la fecha de exposición para tener la mejor oportunidad de prevenir la aparición de la enfermedad o que sea menos severa.

Se señala que en los Estados Unidos, las vacunas JYNNEOS y ACAM200 se pueden emplear para la prevención de la viruela símica. No obstante, ACAM2000 es una alternativa a la vacuna JYNNEOS. Se ha demostrado que tiene efectos secundarios más frecuentes que JYNNEOS y no se recomienda para personas con sistemas inmunitarios debilitados.

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo de la revisión fue actualizar la revisión que sintetizó la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de tres vacunas contra la viruela símica.
- Se identificaron tres vacunas recomendadas para uso frente a viruela símica: ACAM200, JYNNEOS y LC16. ACAM2000 es una vacuna de virus vivo, competente para la replicación, aprobada contra la viruela. JYNNEOS (Imvamune, Imvanex, MVA-BN ó Modified Vaccinia Ankara (MVA)) es una vacuna de virus vivo atenuado no replicante y está aprobada para viruela y viruela símica. LC16 es una vacuna de tercera generación, mínimamente replicante que contiene la cepa Lister del virus vaccinia atenuado, mínimamente replicante, aprobada para la viruela en Japón.
- El informe del grupo asesor de inmunizaciones del CDC identificó siete ensayos clínicos y treinta y tres estudios observacionales. Los ensayos clínicos incluyeron a participantes sanos sin comorbilidades. La mayoría de ensayos incluyeron participantes que no habían recibido una vacunación previa para la viruela.
- La **efectividad** de una vacuna contra la viruela para **prevenir la viruela símica** fue estimada en 85% a partir de un estudio observacional realizado en Zaire con datos de los años 1980 a 1984, sin embargo, no se especifica el tipo de vacuna aplicada.
- La evaluación de la FDA respecto a la efectividad de la vacuna Jynneos está basada en la respuesta inmunológica de esta vacuna frente a ACAM2000 y los resultados de estudios en animales. Para ACAM2000 se consideró la respuesta inmunológica y las tasas de “toma” o reacciones cutáneas frente a una vacuna de 1ra. generación.

- En relación a la **prevención de la enfermedad**, a partir de la medición de los **títulos de anticuerpos** generados por la vacuna en 2 ensayos clínicos, Jynneos obtuvo títulos más altos en comparación con ACAM2000, sin embargo, la tasa de seroconversión fue similar en ambos grupos de vacunas. La certeza de la evidencia fue valorada entre baja a moderada.
- Respecto a la **incidencia de eventos adversos serios**, la evidencia a partir de tres ensayos clínicos de escaso tamaño muestral, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de vacunas, con una certeza de evidencia baja. Sin embargo, en los estudios observacionales se observó una menor incidencia con la vacuna Jynneos (0.1% vs 0.3%), aunque la certeza de evidencia fue muy baja.
- En relación al riesgo de presentar **mio/pericarditis**, no se reportó ningún evento para ninguna de las vacunas en 3 ensayos clínicos de escaso tamaño muestral para evaluar este desenlace. Considerando estudios observacionales, la incidencia fue mayor con ACAM2000 (6 casos por 1000 vacunados vs 0 casos por 1000 con Jynneos) aunque la confianza en la evidencia es muy baja.
- No se identificaron estudios de eficacia o seguridad de la vacuna LC16m8 frente a viruela símica, sin embargo, se identificó un ensayo clínico de la vacuna en adultos. Este ensayo clínica fase I/II que comparó la seguridad e inmunogenicidad de LC16m8 con Dryvax en 154 pacientes no vacunados con vaccinia, de Estados Unidos, no encontró diferencia entre las reacciones locales y sistémicas, entre ambas vacunas, ni toxicidad cardiaca en ninguna de ellas.

- Ninguno de los organismos internacionales revisados recomienda una vacunación masiva contra la viruela símica en población general.

- La OMS/OPS recomienda la vacunación pre-exposición a personas con riesgo ocupacional alto para la exposición al virus de la viruela símica y/o que trabaja con ortopoxvirus, personal de laboratorio clínico que realiza pruebas de diagnóstico para la viruela del mono; y los miembros de los equipos de respuesta a brotes (designados por las autoridades nacionales de salud pública).

- La vacunación post-exposición ha sido recomendada por la OMS a contactos cercanos de casos riesgo alto o medio de exposición a la viruela símica con una vacuna apropiada de segunda o tercera generación, idealmente dentro de los cuatro días siguientes a la primera exposición (y hasta 14 días en ausencia de síntomas), para prevenir la aparición de la enfermedad o atenuar su gravedad.

- La OMS recomienda el uso de las vacunas MVA-BN (JYNNEOS), LC16 o ACAM2000, para adultos sanos, dando preferencia a vacunas no replicantes o mínimamente replicantes. El esquema recomendado es de dos dosis, vía subcutánea, administradas con un intervalo de 28 días luego de la primera dosis.

- La CDC recomienda el uso de una vacuna contra la viruela de tercera generación como la vacuna JYNNEOS. La vacuna ACAM2000 es una alternativa a la vacuna JYNNEOS.

- En el caso de población pediátrica, gestantes e inmunodeprimidos, la OMS recomienda la vacunación en el contexto de post-exposición, luego de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios y una toma de decisiones compartida con la persona.

- En el caso de población pediátrica, la vacuna LC16 ha obtenido permiso de uso en Japón y la vacuna MVA-BN ha obtenido autorización de uso de emergencia en los Estados Unidos.

- En gestantes, cuando se considera una vacunación primaria o post-exposición,se prefiere una vacuna como MVA-BN o LC16. No se debe utilizar ACAM2000.

- Para población inmunodeprimida se prefiere la vacuna MVA-BN y está contraindicada ACAM2000.

V. REFERENCIAS

1. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchlinsky MJ, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 3 de junio de 2022;71(22):734-42.
2. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, Koca C, Samy N, Schmidt D, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. N Engl J Med. 14 de noviembre de 2019;381(20):1897-908.
3. Bavarian Nordic. A Randomized, Open-label Phase III Non-inferiority Trial to Compare Indicators of Efficacy for MVA-BN® Smallpox Vaccine to ACAM2000® in 18-42 Year Old Healthy Vaccinia-naïve Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 nov [citado 18 de septiembre de 2022]. Report No.: NCT01913353. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913353
4. Frey SE, Newman FK, Kennedy JS, Sobek V, Ennis FA, Hill H, et al. Clinical and immunologic responses to multiple doses of IMVAMUNE (Modified Vaccinia Ankara) followed by Dryvax challenge. Vaccine. 12 de diciembre de 2007;25(51):8562-73.
5. Frey SE, Winokur PL, Hill H, Goll JB, Chaplin P, Belshe RB. Phase II randomized, double-blinded comparison of a single high dose (5×10(8) TCID50) of modified vaccinia Ankara compared to a standard dose (1×10(8) TCID50) in healthy vaccinia-naïve individuals. Vaccine. 13 de mayo de 2014;32(23):2732-9.
6. Sano J, Chaitman BR, Swindle J, Frey SE. Electrocardiography screening for cardiotoxicity after modified Vaccinia Ankara vaccination. Am J Med. enero de 2009;122(1):79-84.
7. Hughes CM, Newman FK, Davidson WB, Olson VA, Smith SK, Holman RC, et al. Analysis of variola and vaccinia virus neutralization assays for smallpox vaccines. Clin Vaccine Immunol. julio de 2012;19(7):1116-8.
8. Parrino J, McCurdy LH, Larkin BD, Gordon IJ, Rucker SE, Enama ME, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of modified vaccinia Ankara (MVA) against Dryvax challenge in vaccinia-naïve and vaccinia-immune individuals. Vaccine. 9 de febrero de 2007;25(8):1513-25.
9. Overton ET, Lawrence SJ, Wagner E, Nopora K, Rösch S, Young P, et al. Immunogenicity and safety of three consecutive production lots of the non replicating smallpox vaccine MVA: A randomised, double blind, placebo controlled phase III trial. PLoS One. 2018;13(4):e0195897.
10. Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, et al. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. J Infect Dis. 1 de marzo de 2013;207(5):749-58.
11. Bavarian Nordic. A Multicenter, Open-label, Controlled Phase II Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of MVA-BN® (IMVAMUNE™) Smallpox Vaccine in 18-40 Year Old Subjects With Diagnosed Atopic Dermatitis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 dic [citado 18 de septiembre de 2022]. Report No.: NCT00316602. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316602
12. Zitzmann-Roth EM, von Sonnenburg F, de la Motte S, Arndtz-Wiedemann N, von Krempelhuber A, Uebler N, et al. Cardiac safety of Modified Vaccinia Ankara for vaccination against smallpox in a young, healthy study population. PLoS One. 2015;10(4):e0122653.
13. Greenberg RN, Hurley MY, Dinh DV, Mraz S, Vera JG, von Bredow D, et al. A Multicenter, Open-Label, Controlled Phase II Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of MVA Smallpox Vaccine (IMVAMUNE) in 18-40 Year Old Subjects with Diagnosed Atopic Dermatitis. PLoS One. 2015;10(10):e0138348.
14. Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. Int J Epidemiol. septiembre de 1988;17(3):643-50.
15. Takeuchi K, Kawakami K, Akagi M, Kawanishi K. Results of experimental inoculation of attenuated

LC16m8 reducing effect of LC16m8 strain pre-treatment. Shonika Shinryo [Pediatr Diagn]. 1976;39(1208-1219).
16. Yamaguchi M, Kimura M, Hirayama M. Vaccination research group research report: Ministry of Health and Welfare special research: postvaccination side effects and research regarding treatment of complications. Rinsho to Uirusu [Clin Virus]. 1996;24:30-40.
17. Kennedy JS, Gurwith M, Dekker CL, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. J Infect Dis. noviembre de 2011;204(9):1395-402.
18. WHO. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 24 August 2022 [Internet]. 2022 [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Immunization-2022.2-eng
19. OPS. VIII Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS. Informe técnico sobre el brote de viruela símica en varios países, 31 de mayo del 2022 (virtual) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/56116
20. CDC. JYNNEOS Vaccine | Monkeypox | Poxvirus | CDC [Internet]. 2022 [citado 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/vaccines/jynneos.html
21. European Medicines Agency. Monkeypox | European Medicines Agency [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/monkeypox

VI. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autores

Catherine Bonilla[1]

José Carlos Sánchez [1]

[1] Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Catherine Bonilla (CB) elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, CB y José Carlos Sánchez (JS) seleccionaron los estudios, y redactaron la versión preliminar del documento. Fabiola Huaroto y Maricela Curisinche revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

El presente informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp