

Efectividad de la vacunación pre-exposición frente a mpox en población en PrEP para VIH

INFORME DE RESULTADOS

31 de mayo de 2023



Grupo de trabajo

- a) Coordinador del estudio: Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología y CIBER de enfermedades Infecciosas:
 - Asunción Díaz, Victoria Hernando, Teresa Villegas (Departamento de enfermedades transmisibles, Unidad de VIH, ITS y hepatitis B y C).
 - Susana Monge, Mario Fontán Vela (Departamento de enfermedades transmisibles, Unidad de Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios).
 - Inma Jarrín (Unidad de Coordinación CoRIS)
- b) Promotor del estudio: Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública:
 - Aurora Limia, Carmen Olmedo (Área de Programas de Vacunación, Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención)
- c) Comunidades Autónomas participantes en el estudio:
 - Andalucía: David Moreno Pérez (Plan Estratégico de Vacunaciones, Consejería de Salud y Consumo), Nicola Lorusso, Miguel Mingo Gomez de Celi (Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, Consejería de Salud y Consumo), Jose Luis Jimenez-Murillo (Subdirección Técnica Asesora de Gestión de la Información del Servicio Andaluz de Salud)
 - Principado de Asturias: Marta Huerta Huerta, An Lieve Dirk Boone y Mario Margolles Martins (Programa de Vacunaciones, Servicio Vigilancia Epidemiológica, Consejería de Salud)
 - Illes Balears: Antònia Maria Immaculada Galmés Truyols y Francisca Artigues Serra (Cap del Servei de Prevenció de la Malaltia, DG Salut Pública i Participació)
 - Islas Canarias: Amós José García Rojas, Ana Isabel Barrero Estévez Nancy Coromoto Cruz, Laura García Hernández y Óscar Guillermo Pérez Martín (Servicio de Epidemiología y Prevención, Dirección General de Salud Pública, Servicio Canario de la Salud)
 - Castilla y León: M^a del Carmen Pacheco Martínez, M^a Jesús Rodríguez Recio, Lucia Fuster Sanjurjo y Virginia Álvarez Río (Servicio de Epidemiología, Coordinación y Promoción de la Salud, Consejería de Sanidad)
 - Castilla La Mancha: Pilar Peces, Raquel Morales Romero, José Angélica Gómez Martínez, Borja Alcázar Bastante, Rocío Sanchez Santos y Gonzalo Gutiérrez Ávila (Servicio de Epidemiología, DG de Salud Pública y Consumo, Consejería de Sanidad)
 - Cataluña: Montserrat Martínez Marcos (Servei de Medician preventiva, Sub-direcció general de Promoció de la Salut, Secretaria de Salut Pública, Generalitat de Catalunya), Jacobo Mendioroz Peña (Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, Secretaria de Salut Pública, Generalitat de Catalunya), Joan Colom Farran (Subdirector General d'Addiccions, VIH, ITS i Hepatitis Víriques, Secretaria de Salut Pública, Generalitat de Catalunya), Ermengol Coma Redon y Manuel Medina Peralta (Sistemes d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP), Institut Català de la Salut (ICS))
 - Comunitat Valenciana: Eliseo Pastor Villalba, José Antonio Lluch Rodrigo, Juan Juaneda (Servicio de Programas de Promoción de la Salud y Prevención) y Francisco Javier Roig Sena, Rosa Carbo Malonda (Servicio Vigilancia y Control Epidemiológico, Dirección General Salud Pública)
 - Extremadura: M^a José Macías Ortiz (Programa de Vacunas de la DG de Salud Pública del Servicio Extremeño de Salud)
 - Galicia: Ana Vázquez Estepa, Olaia Pérez Martínez, María Teresa Otero Barros, Nuria Suarez Gaiche (Servizo de Epidemioloxía, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade)
 - Comunidad de Madrid: María Vázquez Torres, M^a Angeles Gutierrez Rodriguez (Subdirección General de Prevención y Promoción, Dirección General de Salud Pública) y José Francisco Barbas del Buey, Marcos Alonso García (Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública, Dirección General de Salud Pública) y Beatriz Lopez Centeno (Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Servicio Madrileño de Salud)
 - Región de Murcia: Alonso Sánchez-Migallón Naranjo (Servicio de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública y Adicciones), Francisca Tornel Miñarro y Jaime Jesús Pérez Martín (Programa de Vacunaciones, Servicio de Prevención y Protección de la Salud, Dirección General de Salud Pública y Adicciones)
 - Comunidad Foral de Navarra: Manuel García Cenoz y Jesús Castilla (Instituto de Salud Pública de Navarra)
 - País Vasco: Rosa Sancho Martínez (Epidemiologiako Unitatea/Unidad de epidemiología, Gipuzkoako Osasun Publikorako Zuzendariordeztza, Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa), Pello Latasa Zamalloa, Lorea Oscoz Echevarria, Fernando Gonzalez Carril (Epidemiología y Servicio de vacunación. Dirección de Salud Pública y Adicciones. Gobierno Vasco)
 - La Rioja: Eva Martínez Ochoa, Belén Berradre Sáenz y María Merino Díaz (Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Consejería de Salud. DG de Salud Pública, Consumo y Cuidados)
- d) Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias (CCAES). Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad.

Contenido

| | |
|---|----|
| Grupo de trabajo..... | 2 |
| Contenido..... | 3 |
| 1. Mensajes clave..... | 4 |
| 2. Introducción y Justificación..... | 5 |
| 3. Objetivo..... | 6 |
| 4. Metodología del estudio..... | 7 |
| 4.1 Diseño y ámbito..... | 7 |
| 4.2 Selección de la muestra..... | 7 |
| 4.3 Fuentes de información y definiciones..... | 7 |
| 4.4 Análisis de los datos..... | 8 |
| 4.5 Análisis de sensibilidad..... | 9 |
| 5. Resultados..... | 10 |
| 5.1 Selección de la muestra elegible del estudio..... | 10 |
| 5.2 Características de la muestra del estudio..... | 12 |
| 5.3 Efectividad de al menos una dosis (objetivo principal)..... | 14 |
| 5.4 Resultados de los objetivos secundarios..... | 15 |
| 5.5 Resultados de los análisis de sensibilidad..... | 17 |
| 6. Interpretación y limitaciones..... | 19 |
| 7. Bibliografía..... | 20 |

1. Mensajes clave

- En el contexto del brote de viruela del mono (mpox) que comenzó en abril de 2022, se ha analizado la efectividad de la vacuna (EV) MVA-BN frente a la infección por el virus mpox (mpoxv) entre la población que recibe profilaxis pre-exposición (PrEP) para prevenir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El estudio se ha realizado en 15 comunidades autónomas y comprende el periodo desde que se indicó la vacunación pre-exposición frente a mpox (12 de julio de 2022) en la población del estudio hasta la primera fecha de extracción de la información por parte de las comunidades autónomas participantes (12 de diciembre de 2022).
- Se analizaron 10.449 personas, de las que un 56% se había vacunado con al menos una dosis durante el periodo de estudio, y se registraron 431 casos de infección por mpoxv.
- Los resultados del análisis principal del estudio muestran una protección importante frente a la infección por mpoxv con la administración de al menos una dosis de vacuna MVA-BN. A partir del día 7 tras la vacunación, se estimó una EV del 65% (intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 23%; 88%) y, a partir del día 14, del 79% (IC95%: 33%; 100%). Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios realizados en el Reino Unido, Estados Unidos e Israel, si bien con metodologías o en grupos de población diferentes.
- En el grupo de personas menores de 50 años, asumiendo que no recibieron la vacunación frente a viruela en la infancia por su retirada del calendario vacunal, se estimó una EV del 72% (IC95% 21%; 94%) a partir del día 7 post-vacunación, y en 85% (IC95% 41%; 100,0%) a partir del día 14. No se registró ningún caso de infección por mpoxv tras la administración de la segunda dosis de vacuna frente a mpoxv, por lo no se puede evaluar la EV de la pauta de dos dosis.
- Debido a que la vacunación pre-exposición se inició cuando la incidencia de mpox estaba disminuyendo, la EV debe interpretarse como la protección en el periodo inmediato tras la vacunación, siendo difícil estimar la duración de la protección otorgada por una única dosis. Igualmente, no es posible extrapolar los resultados obtenidos en la población de este estudio a otros grupos, como población con diagnóstico de infección por VIH o con inmunodepresión, o en población general con un menor riesgo de infección por mpoxv.

2. Introducción y Justificación

La viruela de mono (mpox) es una enfermedad de origen zoonótico causada por un *orthopoxvirus*, el virus mpox (mpoxv), cuyo primer caso humano se detectó en República Democrática del Congo en 1970 (1). Se trata de una enfermedad endémica de ciertas regiones de África occidental y central, habiéndose producido casos esporádicos en países fuera de esta zona relacionados con casos importados (2). El 13 de mayo de 2022, el Reino Unido informó de seis casos de mpox sin antecedentes recientes de viajes y sin contacto con ningún caso importado (3). Desde entonces numerosos países de Europa, incluyendo España, también han comunicado casos confirmados, siendo la primera vez que se notifican cadenas de transmisión en Europa sin vínculos epidemiológicos con el continente africano (4–7). El día 23 de julio de 2022, el Director General de la OMS determinó que el brote de mpox constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional (8).

En el contexto del brote de mpox, la transmisión del mpoxv de persona a persona está relacionada fundamentalmente con el contacto físico estrecho y directo con lesiones en la piel, costras o fluidos corporales de una persona infectada durante relaciones sexuales o en otras situaciones de contacto físico continuado y prolongado (9–12). Los casos se han notificado en su mayoría en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), aunque también se han dado casos en mujeres, menores, ancianos o personal sanitario. Entre mayo y mediados de septiembre de 2022 se notificaron más de 62.000 casos en el mundo. En Europa se notificaron alrededor de 24.000 casos, siendo España, Alemania, Reino Unido y Francia los países más afectados hasta ahora (13). En España, según los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), a día 16 de mayo de 2023 se habían notificado un total de 7.553 casos confirmados de mpox, registrándose la mayoría de ellos entre mayo y septiembre de 2022 (14).

Para la prevención del mpox se recomienda, entre otras medidas, la utilización de vacunas frente a la viruela ya que existe inmunidad cruzada entre ambos virus (15). Las personas que recibieron la vacunación frente a la viruela en la infancia, antes de que ésta se dejara de utilizar hacia finales de la década de los 70, podrían tener una cierta protección frente a la infección por mpoxv o, al menos, frente a sus manifestaciones más graves (15). Actualmente, se recomienda preferiblemente la utilización de vacunas de tercera generación, autorizadas en Europa desde 2013, como IMVANEX o JYNNEOS, formada por virus vivo modificado y no replicativo de la viruela vacunoide de Ankara (MVA-BN), por su mejor perfil de seguridad (16). Aunque disponibles, las vacunas de segunda generación como ACAM 2000 no se recomiendan por su peor perfil de seguridad. En las primeras fases del brote, la disponibilidad de vacunas para la prevención de mpox fue limitada debido a la alta demanda mundial y las limitaciones de su fabricación, puesto que toda la producción mundial procede de un único laboratorio. Esto obligó a establecer unos criterios de priorización para la administración de vacunas.

En el contexto del brote en España, la Comisión de Salud Pública (CSP) recomendó el 9 de junio de 2022 el uso de vacunas de 3ª generación para personas que hubieran tenido un contacto de riesgo con un caso confirmado como profilaxis post-exposición (16), especialmente en aquellas personas con alto riesgo de enfermedad grave (población infantil, embarazadas en cualquier trimestre de gestación y personas con inmunodepresión, incluyendo aquéllas con infección con VIH con CD4<200 células/ml), así como personal sanitario y de laboratorio con contacto con casos confirmados (inferior a 1 metro en la misma habitación), y que no usaran equipos de protección individual (EPI) o hubieran tenido alguna incidencia en el uso de los EPI. La administración de la vacuna se recomendó preferiblemente en los primeros 4 días desde el contacto de riesgo, con un límite máximo de hasta 14 días después del mismo.

El 12 de julio de 2022, la CSP recomendó el uso de las vacunas disponibles como profilaxis pre-exposición (17) y se comenzó a administrar a aquellas personas que no hubieran recibido una vacuna con anterioridad y que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: tener un 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 o haber presentado infecciones de transmisión sexual (ITS) en el último mes. En muchas comunidades autónomas (CCAA) se han identificado personas candidatas a

vacunación frente a mpox por estar recibiendo profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP-VIH). También se ha indicado la vacunación pre-exposición en personas con infección por el VIH en seguimiento en las consultas hospitalarias y que no hayan pasado la enfermedad, si bien se trata de una población más heterogénea en cuanto al riesgo de infección por mpoxv.

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 estableció como prioritaria la administración de una primera dosis, esperando a completar la pauta hasta que se dispusiera de una mayor cantidad de vacunas, salvo en el caso de personas con inmunodepresión. Al inicio de la campaña de vacunación, se administraban dosis de 0,5 ml por vía subcutánea (SC), pero posteriormente se aprobó la administración por vía intradérmica (ID), usando 0,1 ml para una mayor optimización de los recursos, basándose en estudios que avalaban la no inferioridad de esta vía (18,19). En el momento de iniciar este estudio, se están administrando también dosis de 0,1 ml por vía intradérmica en personas de 18 y más años y dosis 0,5 ml por vía subcutánea en menores de 18 años, embarazadas y personas con inmunodepresión.

Hasta el brote de mpox en 2022, la evidencia sobre la eficacia de estas vacunas se basaba en estudios con animales y en ensayos clínicos mediante la medición de anticuerpos neutralizantes frente al virus vacunal. Las proporciones de seroconversión tras dos dosis observadas en este tipo de estudios oscilan entre el 80-100% en personas sanas, y son del 60% en inmunocomprometidas, sin diferencias en función de la vía de administración, intradérmica o subcutánea. Tras una dosis única, la seroconversión en personas sin antecedente de vacunación frente a viruela es de entre el 5 y el 11% a los 7 días, y entre el 11 y el 57% a los 28 días, aunque en personas con antecedente de vacunación puede llegar al 80% (20).

La evaluación de la efectividad de las vacunas de la viruela frente a la infección por mpoxv ha estado limitada por la baja incidencia de la enfermedad en Europa y EEUU, y por la dificultad de delimitar y obtener información individualizada sobre la población diana para la vacunación durante el actual brote. Disponer de información sobre la efectividad de las vacunas para la prevención de eventos clínicos, en condiciones reales de utilización, es de vital importancia para orientar las futuras recomendaciones clínicas y de salud pública. Un estudio observacional desarrollado en el actual brote, en Estados Unidos ha encontrado un riesgo de infección por mpoxv 14 veces mayor en las personas no vacunadas comparadas con las vacunadas (21). Otro estudio realizado en el mismo país siguiendo un diseño de casos y controles observó una efectividad vacunal del 75% para una dosis y del 86% para dos dosis (22). Un estudio no revisado por pares en Israel muestra una protección preliminar del 79%, si bien los resultados presentan numerosas limitaciones (23). En el Reino Unido, un estudio realizado por el método screening encontró una efectividad de una dosis de MVA-BN frente a mpox sintomático del 78% a partir del día 14 desde la vacunación (24). No existe en la actualidad ningún estudio de cohortes con buen tamaño muestral que evalúe la protección conferida por una dosis de vacuna MVA-BN frente a la infección por mpoxv.

3. Objetivo

El objetivo principal del estudio es estimar la reducción del riesgo asociada a la administración de al menos una dosis de vacuna MVA-BN (IMVANEX o JYNNEOS) como profilaxis pre-exposición en la prevención de la infección por el virus mpox en personas que reciben PrEP para VIH.

Como objetivos secundarios se establecen:

- Estimar la reducción del riesgo asociada a una única dosis o a dos dosis de vacuna MVA-BN como profilaxis pre-exposición.
- Estimar la reducción del riesgo en personas menores de 50 años (nacidas a partir de 1972 en adelante), asumiendo que las cohortes nacidas a partir de esa fecha no tienen antecedente de vacunación frente a la viruela en la infancia.

4. Metodología del estudio

4.1 Diseño y ámbito

Estudio observacional de cohortes retrospectivo.

La población del estudio fueron hombres mayores de 18 años incluidos en los listados de personas que estuvieran recibiendo PrEP-VIH a 12 de julio de 2022, al ser los criterios para su administración similares a los de indicación de la vacuna frente a mpox. Varias CCAA emplearon este registro como método de captación de la población a vacunar. De acuerdo con los datos disponibles el 98% de los hombres en PrEP-VIH son HSH (25).

El periodo de estudio es desde el 12 de julio de 2022 (cuando se publicó la recomendación de vacunación pre-exposición en esta población) hasta el 12 de diciembre de 2022 (primera fecha de extracción de datos por parte de las comunidades autónomas participantes).

El ámbito territorial incluye 15 de las 17 CCAA: Andalucía, Principado de Asturias, Comunidad Valenciana, Castilla–La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Illes Balears, Islas Canarias, La Rioja, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Comunidad Foral de Navarra, País Vasco. Se obtuvieron los datos separados de todas las personas recibiendo PrEP-VIH, así como los referidos a la vacunación frente a mpoxv y los casos de mpox en todas las CCAA, excepto de Madrid, donde sólo se recopilaron los datos de todas las vacunaciones y la información cruzada y anonimizada de personas recibiendo PrEP-VIH y su estado de infección por mpoxv, y de Islas Baleares y Navarra donde solamente se obtuvo la información cruzada y anonimizada de personas en PrEP-VIH con su estado de vacunación y de infección. Esta recogida de la información permitió la depuración de duplicados y recuperación de información notificada por las diferentes CCAA mediante un cruce de todos los datos a nivel supra-autonómico.

4.2 Selección de la muestra

Se seleccionaron para el estudio todas aquellas personas de 18 o más años que estuvieran recibiendo PrEP-VIH a fecha 12 de julio de 2022, que no hubieran tenido infección por mpoxv con anterioridad y que no hubieran recibido previamente la vacuna MVA-BN. Se excluyeron del estudio aquellas personas que habían recibido tres dosis de vacuna de acuerdo con los registros, así como a las personas que habían iniciado el tratamiento de PrEP-VIH antes de que se incorporara a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud en noviembre de 2019. También se excluyeron a personas sin información sobre la fecha de inicio de síntomas o de diagnóstico de infección por mpoxv.

4.3 Fuentes de información y definiciones

La información sobre la vacunación se obtuvo de los registros autonómicos de vacunación mpox y se asignó a las personas en PrEP-VIH mediante vinculación determinista (basado en indicadores pseudo-anónimos tipo HASH del CIPSNS, el DNI y el CIPA, por ese orden de priorización). Se recogieron del registro de vacunación todas las dosis de vacuna MVA-BN (IMVANEX o JYNNEOS) administradas en las personas de la muestra, así como otras variables de interés, incluyendo la indicación de la vacuna (pre-exposición o post-exposición), el número de dosis de vacuna recibidas, la fecha de administración de las dosis, el volumen de dosis (0,1 ml o 0,5 ml), la vía de administración (ID o SC) o el tipo de vacuna (IMVANEX o JYNNEOS). Se definió como la exposición principal de interés la vacunación con MVA-BN, indistintamente IMVANEX o JYNNEOS, en indicación pre-exposición, con cualquier volumen y por cualquier vía.

Para recuperar la información de los eventos de infección por mpoxv, se cruzaron los identificadores personales de las personas en PrEP-VIH en el estudio con los registros de casos notificados a vigilancia epidemiológica, de la misma forma descrita para la información sobre las vacunas. La fecha de la

infección por mpoxv (fecha del evento de interés) se definió a partir de la fecha de confirmación del diagnóstico de mpox por PCR o de la fecha de inicio de síntomas (la fecha más temprana entre ambas). Se registraron como variables básicas la fecha de inicio de síntomas, fecha del resultado positivo en la prueba por PCR, si la persona ha precisado hospitalización o ingreso en UCI, y el fallecimiento por mpox.

Se obtuvo información adicional del listado de PrEP-VIH relativa a la fecha de nacimiento, comunidad autónoma que notifica el caso, y la fecha de inicio de la PrEP-VIH, cuando estaba disponible. También, en caso de que estuviera disponible, se solicitó el dato de antecedente de vacunación contra la viruela en la infancia.

4.4 Análisis de los datos

Con los datos disponibles se construyó una cohorte retrospectivamente mediante emparejamiento. Para cada día entre el 12 de julio de 2022 y el 12 de diciembre de 2022 (censura administrativa del estudio), se clasificaron como vacunadas aquellas personas que recibían una primera dosis de vacuna MVA-BN como profilaxis pre-exposición, y se emparejaron aleatoriamente 1:1 (una persona no vacunada emparejada por cada persona vacunada) con personas que no hubieran recibido ninguna dosis de vacuna MVA-BN hasta esa fecha, de su misma edad (± 5 años, eligiéndose la persona con la edad más cercana) y de la misma comunidad autónoma. Dicho emparejamiento se llevó a cabo mediante reemplazo, permitiendo que un control no vacunado pudiera ser seleccionado más de una vez para emparejarse con una persona vacunada. El reemplazo maximiza el éxito del emparejamiento permitiendo que más personas vacunadas se incorporen a la muestra del estudio, pero a costa de repetir muchas veces los mismos sujetos (no vacunados) en la muestra. Igualmente, las personas vacunadas al final del periodo podían entrar al estudio como controles no vacunados, y ser seleccionadas para la muestra de análisis como personas vacunadas el día de administración de la vacuna (momento en el que se censuraban como controles).

La creación de una cohorte mediante emparejamiento de personas con y sin la intervención que se quiere estudiar es un diseño que permite controlar por varios factores confusores (en el caso de este estudio, edad y comunidad autónoma), además de ser el más adecuado cuando uno de los grupos tiene un momento definido de inicio de la intervención (el grupo de vacunados en este caso), mientras que el grupo de no vacunados no presenta un momento definido de inicio al no recibir ninguna intervención. Al emparejar a cada persona que se vacuna en un día concreto con otra persona que hasta ese mismo día no hubiera sido vacunada, ambas personas inician su periodo de seguimiento en el estudio al mismo tiempo. De esta forma, el tiempo calendario en el estudio queda igualado entre los grupos.

Las parejas comenzaron su seguimiento, por tanto, en la fecha de vacunación del miembro vacunado del par, hasta la fecha más temprana en la que ocurriera alguno de los siguientes eventos: (1) infección por mpoxv (fecha del evento de interés); (2) fallecimiento; (3) administración de una dosis de vacuna bajo cualquier indicación (en el miembro no vacunado del par, censurándose de forma concurrente también al miembro vacunado, asumiendo el equivalente a un análisis por protocolo); (4) censura administrativa (fin del estudio). Se clasificó el fin de seguimiento como evento (en caso de infección por mpoxv) o como censura libre de evento (en caso contrario).

Se describió el riesgo de infección mediante curvas de Kaplan-Meier, y se calculó el Riesgo Relativo (RR) y la Diferencia de Riesgo (DR) en distintos puntos del seguimiento, respectivamente, mediante el cociente o la diferencia de riesgos, entre los vacunados y los no vacunados. La efectividad vacunal (EV) de al menos una dosis de vacuna se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$EV = (1 - RR) * 100$$

Se estimaron las medidas de asociación e impacto para el tiempo total de seguimiento, y por periodos de tiempo desde la vacunación, en concreto los días 0-6 o ≥ 7 días desde la vacunación (seleccionando para ello los pares en que ambos miembros continuaban en seguimiento en el día 7) o, en una clasificación alternativa, los días 0-13 o ≥ 14 días (seleccionando los pares con ambos en seguimiento en

el día 14). Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se repitió el mismo procedimiento para realizar los siguientes análisis secundarios:

- EV en personas menores de 50 años (restringiendo a personas de esa edad al inicio del periodo del estudio).
- EV de la administración de una única dosis (añadiendo como motivo de censura la recepción de la segunda dosis de vacuna, y censurando concurrentemente al miembro no vacunado del par, en un análisis por protocolo).

No se pudo analizar la EV de la administración de dos dosis, ya que las segundas dosis se administraron cuando la circulación del mpoxv era mínima, y no se registró ningún caso tras la administración de las mismas. Por tanto, la EV de una única dosis de vacuna fue equivalente a la EV del análisis de al menos una dosis de vacuna frente a mpox.

4.5 Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad permiten poner a prueba la robustez de las asunciones del estudio y evaluar el posible impacto de algunas decisiones clave sobre la construcción de la muestra o sobre el análisis de los datos. Para este análisis de sensibilidad, se realizaron modelos de Poisson como aproximación alternativa. El análisis mediante este método permite utilizar todos los eventos que se han registrado al no conformar una cohorte mediante emparejamiento aleatorio, aunque no permite controlar con el mismo grado de precisión el efecto del tiempo calendario diferencial de los grupos del estudio.

Se definió como exposición principal haber recibido al menos una dosis de vacuna frente a mpoxv en indicación pre-exposición. La vacunación se definió de forma dinámica, por lo que las personas eran clasificadas inicialmente como no vacunadas hasta que recibían una primera dosis de vacuna frente a mpoxv como profilaxis pre-exposición, pasando a clasificarse como vacunada. Si la vacuna se administraba como profilaxis post-exposición o con indicación desconocida, el individuo abandonaba el estudio a partir de ese momento. Entre las personas vacunadas, se definió además el tiempo desde la vacunación clasificándose a las personas según llevaran menos de 7 días o ≥ 7 días desde la vacunación (o, en una clasificación alternativa, menos de 14 días o ≥ 14 días)

Se contabilizó el número de personas-día acumulado de seguimiento a partir del 12 de julio de 2022 en cada estado de vacunación (según definiciones previas) y se registraron los eventos (infecciones por mpoxv) en el estado en que se encontraba la persona cuando dicho evento tuvo lugar. Para poder ajustar por semana del calendario, el seguimiento de las personas se agregó por semana epidemiológica. Para cada semana, comunidad autónoma y grupo de edad (18-29 / 30-39 / 40-49 / ≥ 50) se contabilizaron las personas-días de seguimiento acumuladas en cada estado de vacunación y el número de eventos.

Se utilizaron modelos de Poisson usando como variable dependiente los eventos (infección por mpoxv), como variable independiente el estado de vacunación y el logaritmo de las personas-día de seguimiento como offset, obteniendo por tanto una estimación de la Razón de Tasas de Incidencia (RTI) y sus Intervalos de Confianza al 95% (IC95%). Se obtuvieron estimaciones crudas y, posteriormente, ajustadas por semana epidemiológica (usando splines cúbicos de 3 nudos), grupo de edad y comunidad autónoma (como variables categóricas). Se llevaron a cabo tres modelos de Poisson para estimar la EV en función del tiempo de seguimiento:

- EV total: comparando la TI entre personas no vacunadas y personas vacunadas.
- EV 0-6 días post-vacunación y a partir del día 7: comparando la TI entre las personas no vacunadas con la TI en los días 0-6 y a partir del día 7 desde la vacunación.
- EV 0-13 días post-vacunación y a partir del día 14: comparando la TI entre las personas no vacunadas con la TI en los días 0-13 y a partir del día 14 desde la vacunación.

5. Resultados

5.1 Selección de la muestra elegible del estudio

De 9.189 personas en PrEP-VIH en las CCAA que enviaron información completa de población en PrEP-VIH, vacunas y casos de mpoxv con identificadores personales (todas excepto la Comunidad de Madrid, Islas Baleares y la Comunidad Foral de Navarra), se detectaron 27 duplicados entre diferentes CCAA, mediante coincidencia de al menos un identificador y la fecha de nacimiento. En cuanto a la información de vacunación, se recuperó el dato de vacunación de CCAA diferentes de la del PrEP-VIH en 35 personas, y se identificaron 4 casos adicionales de mpox en una CA diferente de la del PrEP-VIH. La muestra inicial fue de 10.771 personas en PrEP-VIH y 738 infecciones por mpoxv.

A partir de esta muestra inicial, tras la aplicación de los criterios de selección (Figura 1), el estudio finalmente incluyó a 10.449 personas en PrEP-VIH, mayores de 18 años y que no habían tenido infección por mpoxv previa ni habían sido vacunados con MVA-BN a 12 de julio de 2022. Las características demográficas de la muestra elegible se recogen en la Tabla 1.

Figura 1. Diagrama de selección de la población elegible del estudio

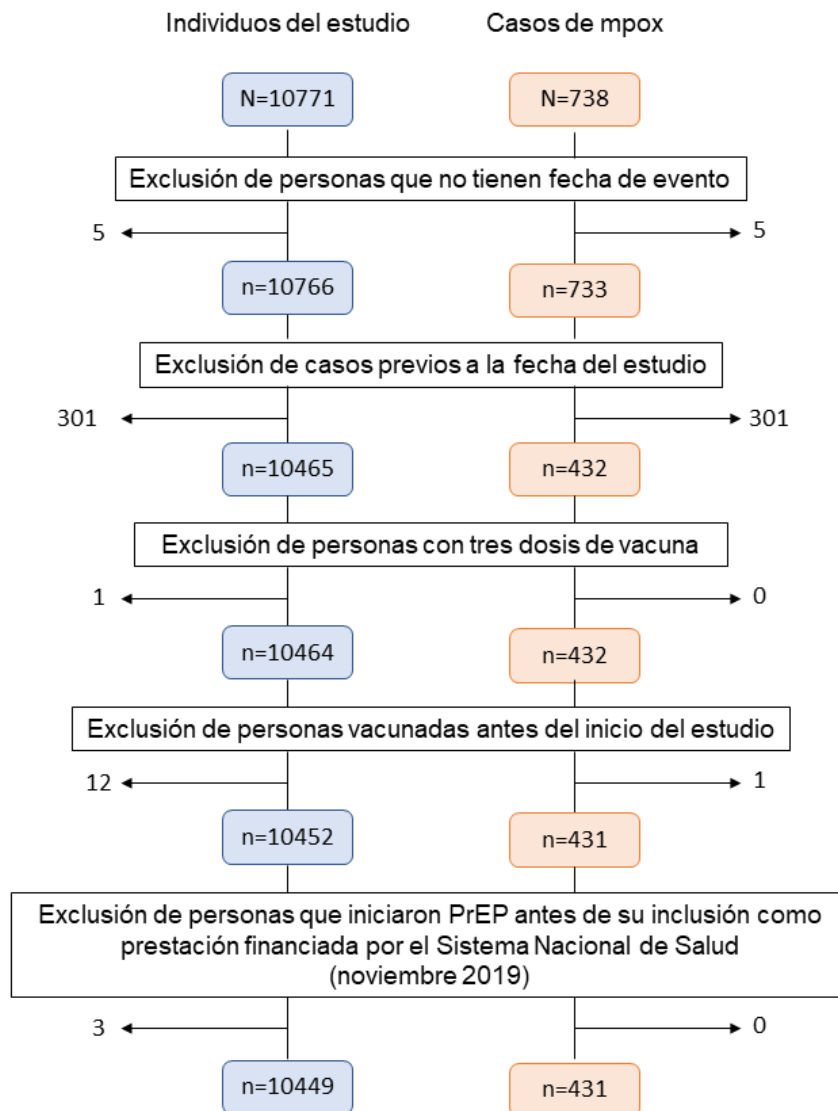


Tabla 1. Características de las personas vacunadas y no vacunadas incluidas en la población elegible para el estudio (n=10.449)

| Variable | Categorías | Vacunados (≥ 1 dosis) | | No vacunados | | % vacunado en cada categoría (% por filas) |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--|
| | | N | % | N | % | |
| TOTAL | | 5.831 | 100,0 | 4.618 | 100,0 | 55,8 |
| Edad | 18-29 años | 997 | 17,1 | 1.016 | 22,0 | 49,5 |
| | 30-39 años | 2.706 | 46,4 | 1.761 | 38,1 | 60,6 |
| | 40-49 años | 1.588 | 27,2 | 1.168 | 25,3 | 57,6 |
| | ≥50 años | 540 | 9,3 | 673 | 14,6 | 44,5 |
| Vacunación de viruela en la infancia | No | 52 | 0,9 | 83 | 1,8 | 38,5 |
| | Sí | 1 | 0,0 | 26 | 0,6 | 3,7 |
| | No consta | 5.778 | 99,1 | 4.509 | 97,6 | 56,2 |
| Comunidad Autónoma | Andalucía | 986 | 16,9 | 876 | 19,0 | 53,0 |
| | Principado de Asturias | 38 | 0,7 | 14 | 0,3 | 73,1 |
| | C. Valenciana | 364 | 6,2 | 448 | 9,7 | 44,8 |
| | Castilla y León | 18 | 0,3 | 83 | 1,8 | 17,8 |
| | Castilla-La Mancha | 61 | 1,0 | 15 | 0,3 | 80,3 |
| | Cataluña | 2.134 | 36,6 | 679 | 14,7 | 75,9 |
| | Extremadura | 29 | 0,5 | 57 | 1,2 | 33,7 |
| | Galicia | 261 | 4,5 | 146 | 3,2 | 64,1 |
| | Illes Balears | 377 | 6,5 | 309 | 6,7 | 55,0 |
| | Islas Canarias | 215 | 3,7 | 110 | 2,4 | 66,2 |
| | La Rioja | 9 | 0,2 | 0 | 0,0 | 100,0 |
| | C. de Madrid | 857 | 14,7 | 1.616 | 35,0 | 34,7 |
| | Región de Murcia | 134 | 2,3 | 59 | 1,3 | 69,4 |
| | C. Foral de Navarra | 49 | 0,8 | 7 | 0,2 | 87,5 |
| País Vasco | 299 | 5,1 | 199 | 4,3 | 60,0 | |

La mediana de edad de la muestra elegible fue de 36 años (rango intercuartílico [RIC]: 31-43). La proporción de personas vacunadas fue ligeramente inferior entre las personas de 50 o más años y entre aquellas personas en las que constaba vacunación frente a viruela en la infancia, si bien esta variable no constaba en >95% de los casos. De las 5.831 personas vacunadas, 5.692 (98%) recibieron la vacuna como profilaxis pre-exposición.

Por CCAA, las que presentaron una mayor proporción de personas en PrEP-VIH vacunadas fueron La Rioja (100%) o la Comunidad Foral de Navarra (87.5%), mientras que la que presentaron una menor proporción de vacunados fueron Castilla y León (17,8%), Extremadura (33,7%) o la Comunidad de Madrid (34,7%). Las diferencias de la muestra del estudio por CCAA y grupo de edad muestran que son variables potenciales confusoras para la estimación del efecto de la vacunación. Se registraron 431 casos de mpox en la población elegible del estudio.

5.2 Características de la muestra del estudio

De 5.831 personas que habían recibido una primera dosis de vacuna, 5.660 (97%) pudieron ser emparejadas con una persona de su misma comunidad autónoma y edad (± 5 años) que no hubiera recibido ninguna dosis de vacuna hasta la fecha, resultando en una muestra total de 11.320 participantes. Éstos correspondían a 5.660 (100%) individuos únicos en el grupo vacunado, y a 3.899 (69%) individuos únicos en el grupo de no vacunados, con un máximo de 7 participaciones por individuo no vacunado. La Tabla 2 recoge las características de la muestra emparejada usada para el análisis principal.

La mediana (máximo y RIC) de seguimiento fue de 62 días (máx= 147 días; RIC = 24-97) en conjunto, similar en los vacunados y no vacunados. Entre los vacunados, la mediana de la fecha de vacunación fue el 5 de septiembre de 2022, con mínimo el 13 de julio y máximo el 9 de diciembre. De ellos, 1.083 (19%) recibieron una segunda dosis de vacuna frente a mpox durante el periodo de estudio, entre el 6 de septiembre y el 12 de diciembre de 2022. Se registró la información sobre la vía de administración en más del 90% de las personas vacunadas: el 62% recibió la vacuna por vía intradérmica (0,1 ml) y un 30% por vía subcutánea (0,5 ml). En función del tipo de vacuna, entre las personas vacunadas, más de la mitad recibieron JYNNEOS (63%), mientras que en un 30% no se registró el tipo de vacuna.

En la muestra del estudio, se registraron 25 infecciones por mpoxv en personas no vacunadas y 18 en vacunadas, ninguna de ellas vacunadas con dos dosis. El último evento de infección en persona vacunada es del 6 de septiembre y en persona no vacunada del 7 de diciembre de 2022. Por tiempo desde la fecha de reclutamiento hasta la fecha del evento, el caso más tardío fue a los 63 días del reclutamiento entre los no vacunados y a los 17 días entre los vacunados. No se registró ningún ingreso hospitalario, en UCI o fallecimiento en esta muestra. No obstante, en la gran mayoría no constaba información de la evolución clínica, incluyendo la presencia de síntomas, necesidad de hospitalización, ingreso en UCI o fallecimiento.

Tabla 2. Características de las personas vacunadas y no vacunadas incluidas en la muestra del estudio (n=11.320)

| Variable | Categorías | Vacunados (≥1 dosis)* | | No vacunados* | |
|--------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|--------------|
| | | N | % | N | % |
| TOTAL | | 5.660 | 100,0 | 5.660 | 100,0 |
| Edad | 18-29 años | 964 | 17,0 | 1.003 | 17,7 |
| | 30-39 años | 2.622 | 46,3 | 2.607 | 46,1 |
| | 40-49 años | 1.557 | 27,5 | 1.534 | 27,1 |
| | ≥50 años | 517 | 9,1 | 516 | 9,1 |
| Vacunación de viruela en la infancia | No | 44 | 0,8 | 48 | 0,8 |
| | Sí | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 |
| | No consta | 5.615 | 99,2 | 5.611 | 99,1 |
| Comunidad Autónoma | Andalucía | 926 | 16,4 | 926 | 16,4 |
| | Principado de Asturias | 37 | 0,7 | 37 | 0,7 |
| | C. Valenciana | 351 | 6,2 | 351 | 6,2 |
| | Castilla y León | 16 | 0,3 | 16 | 0,3 |
| | Castilla-La Mancha | 59 | 1,0 | 59 | 1,0 |
| | Cataluña | 2.121 | 37,5 | 2.121 | 37,5 |
| | Extremadura | 27 | 0,5 | 27 | 0,5 |
| | Galicia | 252 | 4,5 | 252 | 4,5 |
| | Illes Balears | 361 | 6,4 | 361 | 6,4 |
| | I. Canarias | 212 | 3,7 | 212 | 3,7 |
| | La Rioja | 2 | 0,0 | 2 | 0,0 |
| | C. de Madrid | 830 | 14,7 | 830 | 14,7 |
| | Región de Murcia | 129 | 2,3 | 129 | 2,3 |
| | C. Foral de Navarra | 44 | 0,8 | 44 | 0,8 |
| | País Vasco | 293 | 5,2 | 293 | 5,2 |
| Motivo de censura | Infección mpoxv | 18 | 0,3 | 25 | 0,4 |
| | Vacunación del no vacunado (y censura concurrente del vacunado) | 2.400 | 42,4 | 2.412 | 42,6 |
| | Fallecimiento | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | Censura administrativa | 3.242 | 57,3 | 3.223 | 56,9 |
| Presencia de síntomas | No | 406 | 7,2 | 394 | 7,0 |
| | Sí | 18 | 0,4 | 25 | 0,5 |
| Hospitalización | No | 18 | 100,0 | 25 | 100,0 |
| | Sí | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Ingreso en UCI | No | 18 | 100,0 | 25 | 100,0 |
| | Sí | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Fallecimiento | No | 18 | 100,0 | 25 | 100,0 |
| | Sí | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

*La categoría de vacunación se asignó de forma dinámica a lo largo del periodo del estudio, por lo que las personas vacunadas al final del estudio eran elegibles como controles no vacunados antes de recibir su primera dosis de vacuna

5.3 Efectividad de al menos una dosis (objetivo principal)

La Figura 2 muestra las curvas de incidencia acumulada para cada grupo durante el periodo del estudio. En la Tabla 3 se recogen el número de eventos y la incidencia acumulada por 1.000 habitantes, en vacunados y no vacunados, y el riesgo relativo de infección por mpoxv en los vacunados comparado con los no vacunados, global y según el tiempo desde la vacunación.

Se observa como en los primeros días después de la vacunación, aproximadamente hasta el día 21 de seguimiento, existe un mayor riesgo (sin significación estadística) de infección por mpoxv entre las personas vacunadas, especialmente en los 0-6 días. A partir del día 7 tras la vacunación y hasta el fin de seguimiento, la EV es del 65% (IC95%: 23%; 88%) y a partir del día 14 la EV es del 79% (IC95%: 33%; 100%).

Figura 2. Incidencia acumulada (IA) por 1.000 habitantes en cada grupo de vacunación a lo largo del periodo del estudio.

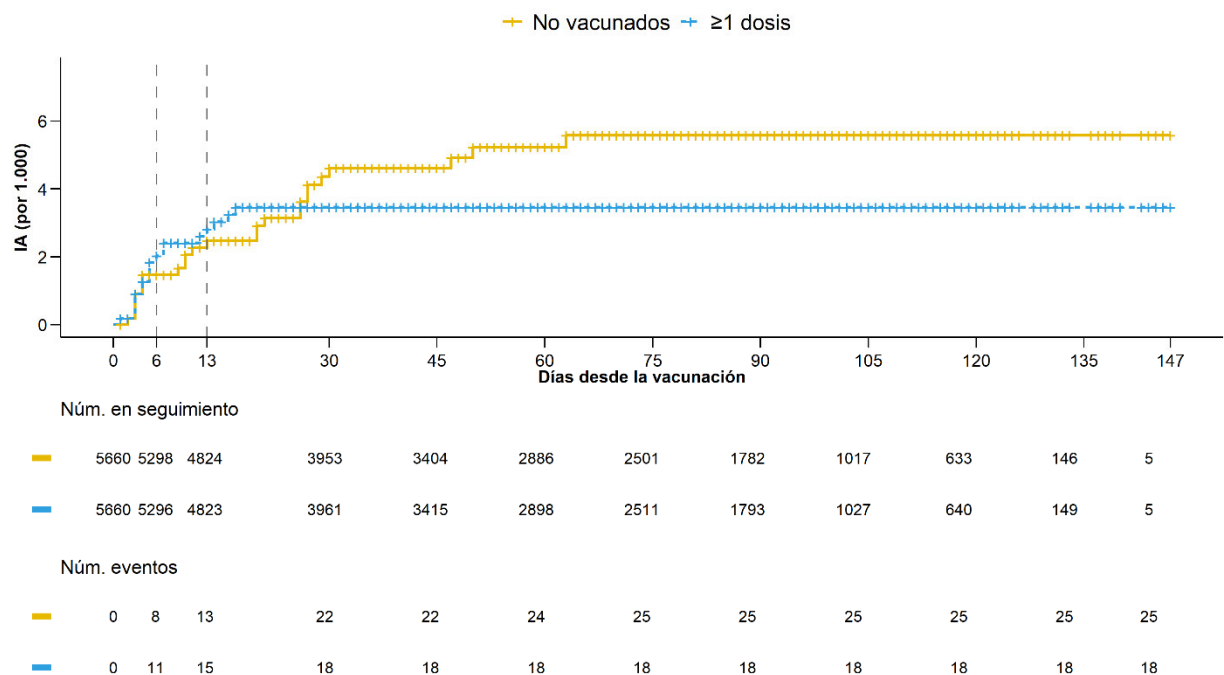


Tabla 3. Número de eventos, incidencia acumulada (IA, por 1.000), riesgo relativo (RR), efectividad vacunal (EV) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

| Tiempo de seguimiento | No vacunado | | Vacunado | | RR (IC95%) | EV (IC95%) |
|-----------------------|-------------|------|----------|------|--------------------|------------------------|
| | Eventos | IA | Eventos | IA | | |
| Total | 25 | 5,58 | 18 | 3,46 | 0,62 (0,31 ; 1,24) | 37,9% (-24,4 ; 69,1) |
| 0-6 días | 8 | 1,46 | 11 | 2,02 | 1,38 (0,54 ; 4,33) | -38,3% (-332,7 ; 46,4) |
| 0-13 días | 13 | 2,47 | 15 | 2,82 | 1,14 (0,52 ; 3,00) | -14,1% (-199,7 ; 47,9) |
| ≥ 7 días | 17 | 4,13 | 7 | 1,44 | 0,35 (0,12 ; 0,77) | 65,0% (22,9 ; 88,0) |
| ≥ 14 días | 12 | 3,12 | 3 | 0,65 | 0,21 (0,00 ; 0,67) | 79,3% (33,3 ; 100,0) |

5.4 Resultados de los objetivos secundarios

- EV en menores de 50 años

La muestra del estudio de menores de 50 años se compuso de 5.047 pares, siendo el grupo más numeroso el de 30-39 años. En la Tabla 4 se recogen las características de la muestra de este análisis secundario. En dos personas se registró vacunación frente a la viruela en la infancia.

Tabla 4. Características de las personas vacunadas y no vacunadas incluidas en la muestra del estudio de menores de 50 años (n=10.094)

| Variable | Categorías | Vacunados (>=1 dosis)* | | No vacunados* | |
|--------------------------------------|---|------------------------|--------------|---------------|--------------|
| | | N | % | N | % |
| TOTAL | | 5.047 | 100,0 | 5.047 | 100,0 |
| Edad | 18-29 años | 964 | 19,1 | 1.003 | 19,9 |
| | 30-39 años | 2.622 | 52,0 | 2.607 | 51,7 |
| | 40-49 años | 1.461 | 28,9 | 1.437 | 28,5 |
| Vacunación de viruela en la infancia | No | 34 | 0,7 | 38 | 0,8 |
| | Sí | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 |
| | No consta | 5.012 | 99,3 | 5.008 | 99,2 |
| Comunidad Autónoma | Andalucía | 806 | 16,0 | 806 | 16,0 |
| | Principado de Asturias | 30 | 0,6 | 30 | 0,6 |
| | C. Valenciana | 295 | 5,8 | 295 | 5,8 |
| | Castilla y León | 15 | 0,3 | 15 | 0,3 |
| | Castilla-La Mancha | 47 | 0,9 | 47 | 0,9 |
| | Cataluña | 1.931 | 38,3 | 1.931 | 38,3 |
| | Extremadura | 25 | 0,5 | 25 | 0,5 |
| | Galicia | 226 | 4,5 | 226 | 4,5 |
| | Illes Balears | 313 | 6,2 | 313 | 6,2 |
| | I. Canarias | 184 | 3,6 | 184 | 3,6 |
| | La Rioja | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 |
| | C. de Madrid | 800 | 15,9 | 800 | 15,9 |
| | Región de Murcia | 106 | 2,1 | 106 | 2,1 |
| | C. Foral de Navarra | 34 | 0,7 | 34 | 0,7 |
| | País Vasco | 234 | 4,6 | 234 | 4,6 |
| Motivo de censura | Infección mpoxv | 14 | 0,3 | 22 | 0,5 |
| | Vacunación del no vacunado (y censura concurrente del vacunado) | 2.192 | 43,4 | 2.202 | 43,6 |
| | Fallecimiento | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | Censura administrativa | 2.841 | 56,3 | 2.823 | 55,9 |
| Presencia de síntomas | No | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | Sí | 14 | 100,0 | 22 | 100,0 |
| Hospitalización | No | 14 | 100,0 | 14 | 100,0 |
| | Sí | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Ingreso en UCI | No | 14 | 100,0 | 22 | 100,0 |

| Variable | Categorías | Vacunados (>=1 dosis)* | | No vacunados* | |
|---------------|------------|------------------------|-------|---------------|-------|
| | | N | % | N | % |
| | Sí | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Fallecimiento | No | 14 | 100,0 | 22 | 100,0 |
| | Sí | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

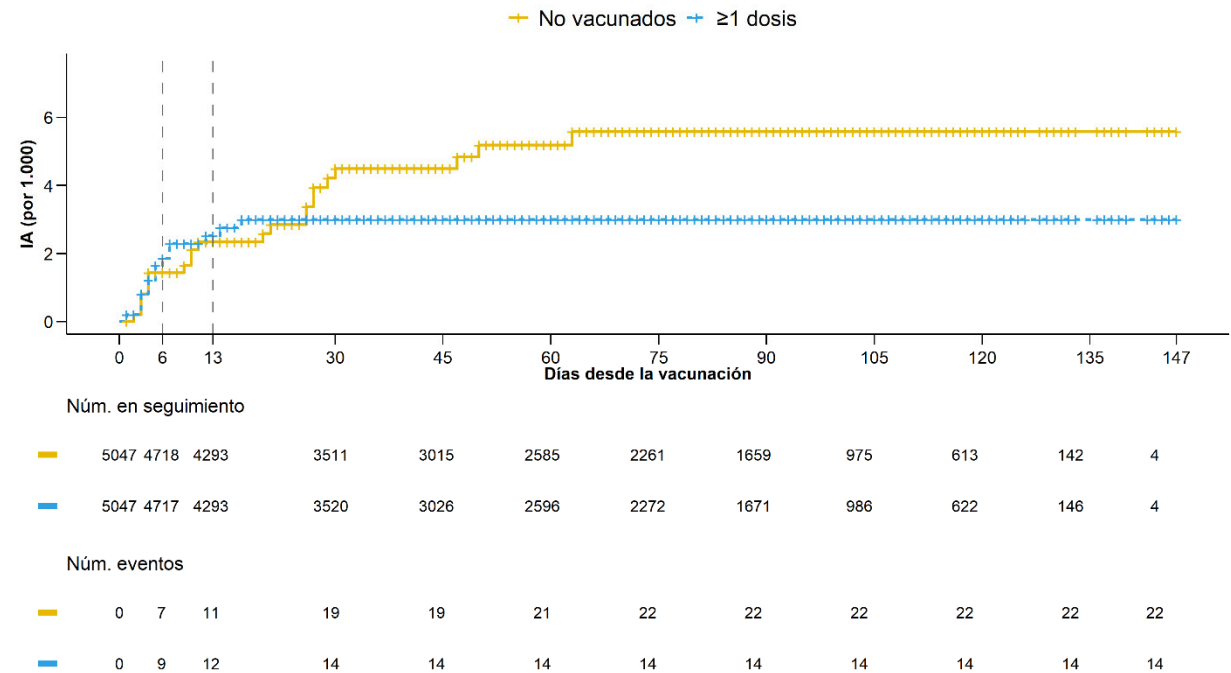
*La categoría de vacunación se asignó de forma dinámica a lo largo del periodo del estudio, por lo que las personas vacunadas al final del estudio eran elegibles como controles no vacunados antes de recibir su primera dosis de vacuna

La EV en menores de 50 años presentó unas cifras similares a los resultados del análisis principal, con una EV a partir del 7 día desde la vacunación del 72% (IC95%: 21%; 94%) y a partir del 14 día del 85% (IC95%: 41; 100,0). Los resultados de este análisis se recogen en la Tabla 5 y en la Figura 3.

Tabla 5. Número de eventos, incidencia acumulada (por 1.000), riesgo relativo (RR) y efectividad vacunal (EV), con sus intervalos de confianza al 95% (análisis en menores de 50 años)

| Tiempo de seguimiento | No vacunado | | Vacunado | | RR (IC95%) | EV (IC95%) |
|-----------------------|-------------|------|----------|------|--------------------|------------------------|
| | Eventos | IA | Eventos | IA | | |
| Total | 22 | 5,58 | 14 | 3,00 | 0,54 (0,25 ; 1,03) | 46,3% (-3,4 ; 75,4) |
| 0-6 días | 7 | 1,44 | 9 | 1,86 | 1,29 (0,48 ; 3,93) | -29,2% (-292,8 ; 51,9) |
| 0-13 días | 11 | 2,34 | 12 | 2,52 | 1,08 (0,44 ; 2,52) | -7,8% (-151,7 ; 56,0) |
| ≥ 7 días | 15 | 4,15 | 5 | 1,15 | 0,28 (0,06 ; 0,79) | 72,4% (20,9 ; 94,4) |
| ≥ 14 días | 11 | 3,26 | 2 | 0,48 | 0,15 (0,00 ; 0,59) | 85,2% (41,1 ; 100,0) |

Figura 3. Incidencia acumulada (IA) por 1.000 en cada grupo de vacunación a lo largo del periodo del estudio (análisis en menores de 50 años)



- EV de una única dosis

En el análisis secundario de la efectividad vacunal de una única dosis se obtuvieron los mismos resultados que en el análisis principal (Tabla 3), debido a que todos los casos de mpox registrados se produjeron en el grupo de personas vacunadas con una dosis, no habiéndose producido ningún caso de mpox en personas con dos dosis de vacuna.

5.5 Resultados de los análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad mediante modelos de Poisson

Para este análisis, se partió de la población elegible del estudio (N=10.449), en la que se detectaron 431 infecciones por mpoxv. En la Tabla 1 se muestran los casos de infección por mpoxv según el estado de vacunación al final del estudio. Sin embargo, para el análisis de Poisson cada evento (infección por mpoxv) se asignó según el estado de vacunación de la persona en el momento en que el dicho evento tuvo lugar.

Por semanas epidemiológicas (Figura 4a) se observa que, inicialmente, la mayor parte del tiempo de seguimiento en el estudio corresponde a personas no vacunadas. A medida que avanzan las semanas, y la administración de vacunas, aumenta el tiempo de seguimiento en personas vacunadas. Los eventos se concentran también en la primera parte del periodo. La tasa de incidencia se mantiene en unos niveles superiores entre el grupo de personas no vacunadas durante las primeras semanas del estudio, reduciéndose de forma progresiva hasta llegar a niveles cercanos a cero (Figura 4b).

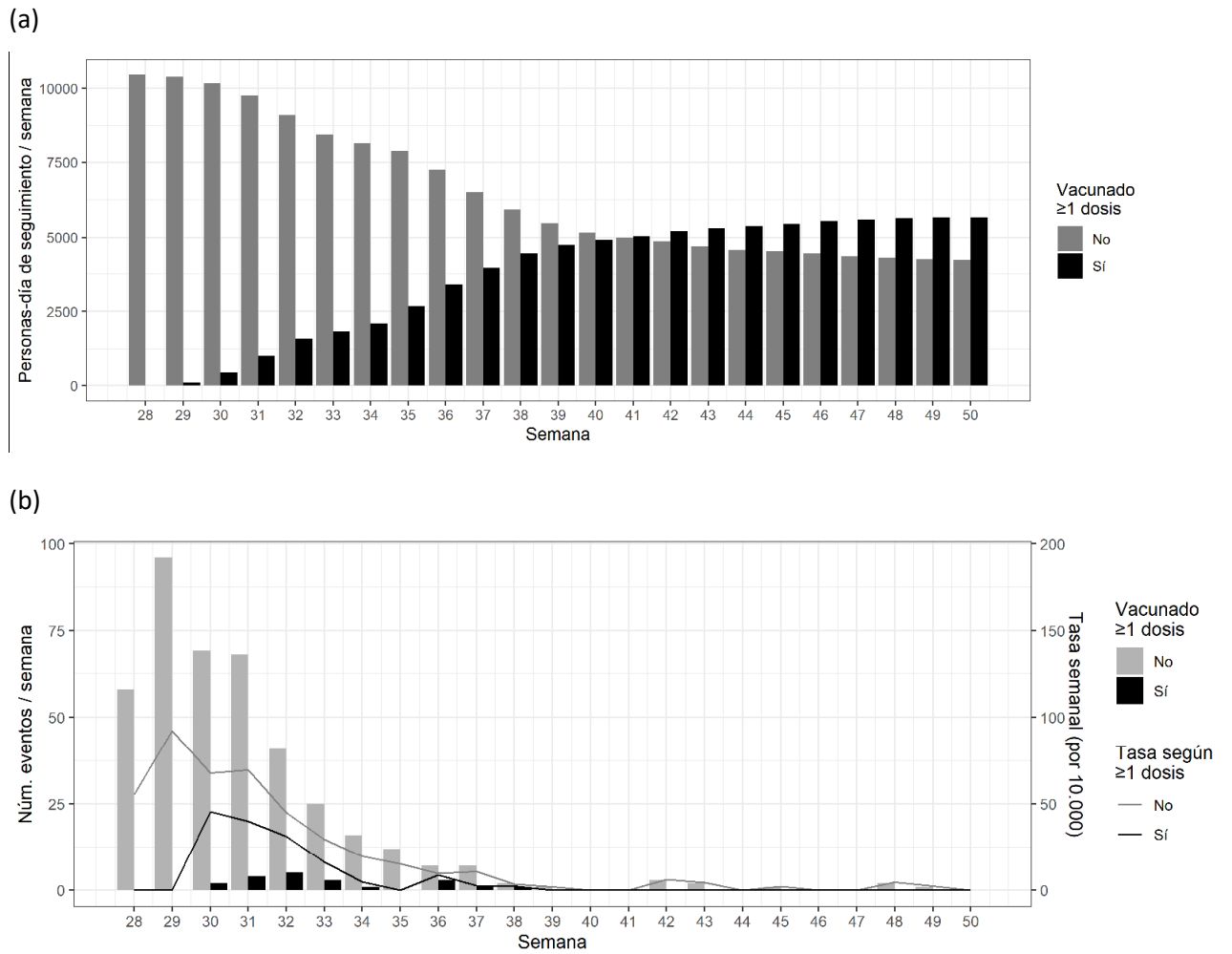
En la Tabla 8 se recogen el número de eventos registrados según el estado de vacunación, asignado de forma dinámica en el tiempo, así como el total de personas-día de seguimiento acumulados en ese estado de vacunación y la tasa de incidencia por 10.000 habitantes global del periodo.

La RTI cruda es de muy baja magnitud, lo que podría indicar una sobreestimación de la efectividad de la vacuna debido a la confusión, posiblemente, por el periodo calendario, como se ve en la Figura 4. Tras ajustar por la semana epidemiológica, la comunidad autónoma y el grupo de edad, se observa una falta de protección de la vacunación en los 13 primeros días tras la administración que es el resultado esperable y confirma la comparabilidad del grupo vacunado y no vacunado. Sin embargo, al transcurrir mayor tiempo desde la administración de la vacuna se observa una disminución del riesgo entre los vacunados que alcanza el 68% (IC95%: 35%; 84%) a partir del día 7 post-vacunación, y el 76% (IC95%:39%; 90%) 14 post-vacunación. Ambas estimaciones son muy similares a las obtenidas con el análisis principal.

Tabla 8. Número de eventos (infecciones por mpoxv), tiempo de seguimiento, tasa de incidencia y razón de tasas de incidencia (RTI) crudas y ajustadas e intervalo de confianza al 95% (IC95%), según estado de vacunación, durante el periodo del estudio (n=10.449)

| Estado de vacunación | | Eventos | Personas-día seguimiento | Tasa de incidencia (por 10.000) | RTI cruda (IC95%) | RTI ajustada (IC95%) |
|----------------------|-------------|---------|--------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|
| No vacunado | | 411 | 978.730 | 4,20 | Ref. | Ref. |
| Vacunado | Total | 20 | 552.399 | 0,36 | 0.09 (0.06 ; 0.14) | 0.57 (0.35 ; 0.93) |
| | 0 - 6 días | 11 | 34.013 | 3,23 | 0.77 (0.42 ; 1.40) | 1.30 (0.71 ; 2.38) |
| | 0 - 13 días | 15 | 73.464 | 2,04 | 0.49 (0.29 ; 0.81) | 0.94 (0.55 ; 1.59) |
| | ≥7 días | 9 | 514.117 | 0,18 | 0.04 (0.02 ; 0.08) | 0.32 (0.16 ; 0.65) |
| | ≥14 días | 5 | 474.666 | 0,11 | 0.03 (0.01 ; 0.06) | 0.24 (0.10 ; 0.61) |

Figura 4. Distribución del tiempo de seguimiento (a) y de los eventos y la tasa de incidencia (b) por semanas epidemiológicas en la muestra del estudio (n=10.449)



6. Interpretación y limitaciones

Debido a que todos los casos de infección por mpoxv se registraron en el grupo de personas con una dosis de vacuna, la EV estimada en el análisis principal debe interpretarse como la EV de una única dosis de vacuna frente a mpox. La administración de una dosis de MVA-BN ofreció una protección importante para reducir el riesgo de infección. Se estima que a partir del día 7 desde la vacunación, el riesgo de infección se redujo un 65-68% y a partir del día 14 un 76-79%. El mayor riesgo de infección detectado en los primeros días tras la vacunación en el grupo de personas vacunadas, especialmente en los 0-6 días, podría deberse a que algunas vacunaciones registradas como pre-exposición se administraran a personas con infección por mpoxv sin debutar clínicamente o todavía en periodo de incubación, o a personas recientemente expuestas a mpoxv que, precisamente, solicitan la vacunación por este motivo. En un análisis de 67 casos de mpox notificados al sistema de vigilancia se observó una mediana de cinco días entre la fecha de vacunación y la fecha de inicio de síntomas (26). Sin embargo, también podría indicar un mayor riesgo basal (independiente de la vacuna) en vacunados y una falta de comparabilidad entre los dos grupos. Esto podría resultar en una infraestimación del efecto de la vacuna en este estudio.

Los resultados recogidos en este informe son similares a los estudios observacionales que se han publicado en el contexto del brote de mpox del año 2022, donde las cifras de EV de la administración de una dosis de la vacuna frente a infección por mpoxv están en torno al 80%. El uso de las dos metodologías empleadas, con resultados similares, supone una fortaleza a la hora de interpretar los resultados. Respecto de los análisis secundarios, como se indicaba anteriormente, la EV de la vacunación completa con dos dosis no se pudo evaluar por la ausencia de registro de casos de mpox en este grupo. La EV entre menores de 50 años mostró estimaciones similares al análisis principal.

La principal limitación de este estudio tiene que ver con la no disponibilidad de datos de vacunación frente a viruela en la infancia. Si la vacunación en la infancia confiere protección frente a la infección, este estudio podría tanto infraestimar como sobreestimar el beneficio de la vacunación, dependiendo de la distribución de personas con vacunación previa entre los vacunados y los no vacunados. Ante la falta de datos sobre esta variable, el análisis restringido a menores de 50 años permite realizar una aproximación de la EV en personas sin antecedente de vacunación en la infancia, pues la mayoría de personas de este grupo de edad no recibieron la vacunación por su retirada del calendario vacunal. Sin embargo, de acuerdo con la información del brote actual de mpox recogida en los sistemas de vigilancia (14), una proporción de casos de mpox en personas nacidas en Latinoamérica (27,5%) y sin información sobre el país de nacimiento (15,7%), por lo que la proporción de personas de este grupo de edad con antecedente de vacunación frente a viruela en la infancia podría ser mayor de la esperable para la población española

La segunda limitación se debe a la falta de disponibilidad de información sobre las prácticas de riesgo. Las personas que aceptan la vacunación podrían ser personas con una mayor percepción del riesgo y, por tanto, que hubieran limitado las prácticas de riesgo durante el brote de mpox. Sin embargo, también podría ocurrir el fenómeno contrario y que las personas que realizaran prácticas de riesgo con mayor frecuencia solicitaran la vacunación por este motivo, o que la vacunación conllevara una menor percepción del riesgo y un aumento de la probabilidad de exposición al mpoxv en comparación con las personas no. Esto podría explicar el mayor riesgo de infección por mpoxv observado durante los primeros seis días tras la vacunación en el grupo de personas vacunadas. No obstante, la delimitación del estudio a población en PrEP-VIH permite seleccionar un grupo más homogéneo en cuanto a las prácticas de riesgo asociadas con la infección por mpoxv, aunque no se puede descartar que persistan diferencias entre los grupos.

Por último, al realizarse el estudio en una población tan específica, es difícil asegurar que los resultados vayan a ser extrapolables y que el efecto de la vacuna vaya a ser similar si se aplica a otras poblaciones. En particular, su efecto en las personas con diagnóstico de VIH y bajo nivel de CD4 o en personas con otras causas de inmunodepresión.

7. Bibliografía

1. McCollum AM, Nakazawa Y, Ndongala GM, Pukuta E, Lushima RS, Karhemere S, et al. Human Monkeypox in the Kivus, a Conflict Region of the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg.* 7 de octubre de 2015;93(4):718-21.
2. Beer EM, Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. Holbrook MR, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 16 de octubre de 2019;13(10):e0007791.
3. Vusirikala A, Charles H, Balasegaram S, Macdonald N, Kumar D, Barker-Burnside C, et al. Epidemiology of Early Monkeypox Virus Transmission in Sexual Networks of Gay and Bisexual Men, England, 2022. *Emerg Infect Dis.* octubre de 2022;28(10):2082-6.
4. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan A, Tittle V, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2022;22(9):1321-8.
5. Hoffmann C, Jessen H, Wyen C, Grunwald S, Noe S, Teichmann J, et al. Clinical characteristics of monkeypox virus infections among men with and without HIV : A large outbreak cohort in Germany. *HIV Med.* abril de 2023;24(4):389-97.
6. Orviz E, Negrodo A, Ayerdi O, Vázquez A, Muñoz-Gomez A, Monzón S, et al. Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): Clinical and virological aspects. *J Infect.* octubre de 2022;85(4):412-7.
7. Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Eurosurveillance [Internet].* 2 de junio de 2022 [citado 27 de abril de 2023];27(22). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200424>
8. 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 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>
9. Angelo KM, Smith T, Camprubí-Ferrer D, Balerdi-Sarasola L, Díaz Menéndez M, Servera-Negre G, et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* febrero de 2023;23(2):196-206.
10. Delaney KP, Sanchez T, Hannah M, Edwards OW, Carpino T, Agnew-Brune C, et al. Strategies Adopted by Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men to Prevent *Monkeypox virus* Transmission — United States, August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2 de septiembre de 2022 [citado 27 de abril de 2023];71(35). Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7135e1.htm?s_cid=mm7135e1_w
11. Endo A, Murayama H, Abbott S, Ratnayake R, Pearson CAB, Edmunds WJ, et al. Heavy-tailed sexual contact networks and monkeypox epidemiology in the global outbreak, 2022. *Science.* 7 de octubre de 2022;378(6615):90-4.

12. León-Figueroa DA, Barboza JJ, García-Vasquez EA, Bonilla-Aldana DK, Díaz-Torres M, Saldaña-Cumpa HM, et al. Epidemiological Situation of Monkeypox Transmission by Possible Sexual Contact: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis*. 27 de septiembre de 2022;7(10):267.
13. Vaughan AM, Cenciarelli O, Colombe S, Alves De Sousa L, Fischer N, Gossner CM, et al. A large multi-country outbreak of monkeypox across 41 countries in the WHO European Region, 7 March to 23 August 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 8 de septiembre de 2022 [citado 27 de abril de 2023];27(36). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.36.2200620>
14. Centro Nacional de Epidemiología. Situación epidemiológica de los casos de mpox en España [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2023 may. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/MPOX/SITUACION%20EPIDEMIOLOGICA%20DE%20LOS%20CASOS%20DE%20VIRUELA%20DEL%20MONO-16052023.pdf>
15. McCollum AM, Damon IK. Human Monkeypox. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2014;58(2):260-7.
16. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 jun. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf
17. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Primera actualización recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 jul. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Actualizacion_Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf
18. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Segunda actualización recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 ago. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia_vacunacion_Monkeypox_trasCSP.pdf
19. Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, Sahly HE, 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*. 22 de septiembre de 2015;33(39):5225-34.
20. UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident. 2022.
21. Payne AB, Ray LC, Kugeler KJ, Fothergill A, White EB, Canning M, et al. Incidence of Monkeypox Among Unvaccinated Persons Compared with Persons Receiving ≥ 1 JYNNEOS Vaccine Dose - 32 U.S. Jurisdictions, July 31-September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 7 de octubre de 2022;71(40):1278-82.
22. Dalton AF, Diallo AO, Chard AN, Moulia DL, Deputy NP, Fothergill A, et al. Estimated Effectiveness of JYNNEOS Vaccine in Preventing Mpox: A Multijurisdictional Case-Control Study — United States, August 19, 2022–March 31, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 19 de mayo de 2023;72(20):553-8.

23. Arbel R, Sagy YW, Zucker R, Ariei NG, Markovits H, Abu-Ahmad W, et al. Effectiveness of a single-dose Modified Vaccinia Ankara in Human Monkeypox: an observational study [Internet]. Research Square; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1976861/v2>
24. Bertran M, Andrews N, Davison C, Dugbazah B, Boateng J, Lunt R, et al. Effectiveness of one dose of MVA-BN smallpox vaccine against monkeypox in England using the case-coverage method. medRxiv. 1 de enero de 2022;2022.12.13.22282654.
25. División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Information system of HIV pre-exposure prophylaxis in Spain. Result report (November 2019-May 2022) [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2023 jun. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/PrEP/Informe_SiPreP__mayo22.pdf
26. Centro Nacional de Epidemiología. Situación epidemiológica de los casos de viruel del mono en España [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2023 abr [citado 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/MPOX/SITUACION%20EPIDEMIOLOGICA%20DE%20LOS%20CASOS%20DE%20VIRUELA%20DEL%20MONO-25042023.pdf>