

Erradicación de la viruela: destrucción de las reservas de virus variólico

Informe del Director General

ANTECEDENTES

1. Las actividades mencionadas en este informe se llevan a cabo en el marco de las resoluciones WHA49.10 (1996), WHA52.10 (1999), WHA55.15 (2002) y WHA60.1 (2007). En la resolución WHA49.10, la Asamblea de la Salud fijó una fecha para la destrucción de las reservas de virus variólico, sujeta a confirmación. En las resoluciones WHA52.10 y WHA55.15, autorizó la conservación de las reservas existentes de virus variólico, en el entendimiento de que debían adoptarse medidas para garantizar que todas las investigaciones aprobadas siguieran estando orientadas a la obtención de resultados y fueran de duración limitada. En la resolución WHA52.10, se autorizó la realización de nuevas investigaciones internacionales sobre los antivíricos y la mejora de las vacunas, la estructura genética del virus y la patogenicidad de la viruela.

2. En 2007, en la resolución WHA60.1 (2007) sobre erradicación de la viruela: destrucción de las reservas de *Variola virus*, la Asamblea de la Salud reafirmó la decisión adoptada en la resolución WHA55.15 relativa a la conservación de virus variólico en los repositorios de dos centros colaboradores de la OMS y la forma en que debe llevarse a cabo la investigación para desarrollar medios de diagnóstico, antivíricos y vacunas contra la viruela. También pidió a la Directora General «que [velara] por que las propuestas de investigación aprobadas, los resultados de las investigaciones y los beneficios de estas se [pusieran] a disposición de todos los Estados Miembros» y «que [mantuviera] las inspecciones bienales de los dos lugares de almacenamiento autorizados, para cerciorarse de que las condiciones de conservación del virus y las investigaciones realizadas en los laboratorios [cumplieran] los requisitos más estrictos en materia de bioseguridad y bioprotección». La 72.^a Asamblea Mundial de la Salud (2019) tomó nota de un informe sobre los progresos realizados, habiendo examinado argumentos y propuestas para prolongar el programa de investigación hasta un máximo de cinco años, e hizo hincapié en que los beneficios para la salud pública del programa de investigación deberían estar al alcance de todos.¹ Las actividades posteriores están en consonancia con la meta del 13.º Programa General de Trabajo 2019 2025 de lograr una mejor protección frente a emergencias sanitarias para mil millones más de personas. Se han presentado informes anuales sobre los progresos realizados a la Asamblea de la Salud.

3. Este informe ofrece un panorama general de la labor realizada desde 2019 por la Secretaría. Resume las conclusiones y recomendaciones del Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico en su 25.^a reunión, celebrada en octubre de 2023, y proporciona información actualizada

¹ Véanse los documentos WHA72/2019/REC/3, actas resumidas de la séptima sesión de la Comisión B, sección 2, y A73/32.

sobre las inspecciones bienales de bioseguridad y bioprotección de los dos centros de almacenamiento autorizados de virus variólico: el Centro colaborador de la OMS para el diagnóstico de las ortopoxvirosis y depositario de cepas y ADN de virus variólico, Centro Estatal de Investigaciones Viroológicas y Biotecnológicas «VECTOR» (Koltsovo, Región de Novosibirsk, Federación de Rusia) y el Centro Colaborador de la OMS sobre la Viruela y otras Poxvirosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América). En este informe también se ofrece información actualizada sobre las recomendaciones de la OMS en materia de vacunación contra la viruela y sobre la respuesta de la OMS al brote de viruela símica que afecta desde 2022 a varios países.

ACTUACIÓN DE LA SECRETARÍA

Seguimiento de las investigaciones sobre el virus variólico

4. En la 25.^a reunión del Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico (Ginebra, 25 y 26 de octubre de 2023) se recibieron informes de los dos centros colaboradores sobre las colecciones de virus variólicos conservadas y se evaluaron 12 propuestas de proyectos nuevos y en curso. El Comité Asesor analizó detenidamente los progresos realizados y las necesidades de investigaciones futuras que requieran virus variólicos vivos.

5. El Comité Asesor tuvo en cuenta las enseñanzas extraídas desde la pandemia de COVID-19 y del brote mundial de viruela símica, en curso desde 2022, y observó que el contexto en el que debe considerarse en estos momentos la preparación frente a la viruela ha cambiado. Cabe destacar la disminución de la inmunidad contra la viruela en la población mundial, el advenimiento de la pandemia de VIH/sida y la mayor prevalencia de otras afecciones inmunodepresoras, el continuo avance de la biosíntesis y la biotecnología —que hacen posible la síntesis *de novo* de patógenos víricos—, la continua evolución de los ortopoxvirus, con características genéticas que sugieren una adaptación a una transmisión más eficiente de persona a persona, y la observación de que las contramedidas actualmente disponibles pueden no ser suficientes para contener los brotes ante un ortopoxvirus más transmisible y patógeno.

6. El Comité Asesor tomó nota de los avances realizados en el desarrollo de pruebas diagnósticas de ortopoxvirus y recomendó que se siguiera investigando sobre medios de diagnóstico en el punto de atención que sean aptos para todos los niveles de recursos, y que se trabajara en el diagnóstico rápido de la viruela símica. Asimismo, el Comité Asesor siguió recomendando, con el acuerdo de los dos centros colaboradores de la OMS, que se completara la secuenciación de los aislados restantes de virus variólico, y que los datos sobre la secuencia del genoma se divulgaran en bases de datos públicas, directamente o a través de la OMS.

7. El Comité Asesor observó además que, en el marco de los continuos esfuerzos por desarrollar vacunas más seguras contra la viruela bajo la supervisión de la OMS se había aprobado una vacuna basada en el virus *vaccinia* de Ankara modificado no replicante (MVA-BN) para la prevención de la viruela, la viruela símica y otras infecciones por ortopoxvirus.¹ (Véase también el párrafo 12). La vacuna antivariólica atenuada mínimamente replicante LC16 autorizada en el Japón en 1975 se aprobó en 2022 para la prevención de la viruela símica y otras infecciones por ortopoxvirus.² En noviembre de 2022 se aprobó en la Federación de Rusia la primera vacuna de cuarta generación contra la viruela y los ortopoxvirus (VacΔ6)³ para la prevención de la viruela, la viruela símica, la viruela de las vacas y la infección

¹ La vacuna MVA-BN ha sido desarrollada y fabricada por Bavarian Nordic, de Copenhague (Dinamarca). Se comercializa como Imvamune en el Canadá, como Imvanex en la Unión Europea y como Jynneos en los Estados Unidos de América.

² La vacuna LC16 se basa en la cepa LC16m8 del virus *vaccinia*, actualmente producida por KM Biologics y conocida como LC16-KMB.

³ La vacuna VacΔ6, basada en el virus *vaccinia*, fue desarrollada por VECTOR con la supervisión del Comité Asesor; desde su autorización también se conoce como OrthopoxVac.

por el virus *vaccinia*. El Comité Asesor estimó que para controlar un brote de viruela en el contexto actual, en caso de que volviera a producirse, sería esencial seguir desarrollando vacunas escalables que fueran menos reactivas, como las vacunas de ARN mensajero.

8. Respecto a la investigación sobre antivíricos, el Comité Asesor señaló que el antivírico tecovirimat autorizado para el tratamiento de la viruela también había sido aprobado para el tratamiento de la viruela símica, la viruela de las vacas y la infección por el virus *vaccinia* en Europa en 2022 y que el antivírico NIOCH-14 fue aprobado en octubre de 2022 para el tratamiento de la viruela, la viruela símica y otras ortopoxvirosis en la Federación de Rusia. El Comité Asesor elogió los progresos y señaló que aún se están realizando estudios sobre la eficacia de los antivíricos contra la viruela símica, aunque también tomó nota de que en algunos informes de investigación se había observado la aparición de resistencia a los antivíricos en un pequeño porcentaje de pacientes que requerían un tratamiento prolongado contra la viruela símica con tecovirimat, en particular los que tenían el sistema inmunitario debilitado. Los miembros del Comité observaron que el tecovirimat y el NIOCH-14 comparten un mecanismo de acción similar y que el brincidofovir podría no ser ampliamente utilizado debido a las dudas que suscita su perfil de seguridad. En consecuencia, el Comité Asesor opinó que podría ser necesario un tratamiento multimedicamentoso para alcanzar los objetivos clínicos y de salud pública en caso de producirse un brote de viruela y recomendó que prosiguiera la investigación orientada al desarrollo de antivíricos de moléculas pequeñas contra los ortopoxvirus, así como contra la viruela.

9. El Comité Asesor reconoció los beneficios de la investigación sobre el virus de la viruela y debatió los requisitos para el uso de virus variólico vivo en las investigaciones en curso de acuerdo con las recomendaciones señaladas anteriormente. Llegó a la conclusión de que el acceso al virus variólico vivo y su utilización siguen siendo esenciales para la aplicación de esas recomendaciones. El Comité manifestó la opinión de que el desarrollo y la autorización de nuevos antivíricos no sería una empresa a corto plazo. El Comité Asesor también señaló que la preparación frente a la viruela es actualmente inadecuada, que no se consiguió un suministro equitativo de contramedidas durante el brote mundial de viruela símica y que la comunidad mundial debe seguir invirtiendo para apoyar el acceso a los recursos derivados del programa de investigación sobre el virus de la viruela que supervisa la OMS.

10. Más allá de las recomendaciones del Comité Asesor, la Secretaría reafirma que, teniendo presente que los avances en biosíntesis y tecnología de reconstrucción genómica pueden reportar tanto beneficios como riesgos a la preparación frente a la viruela¹ y que el riesgo de resurgimiento de esta enfermedad está en constante evolución,² la distribución, manipulación y síntesis del ADN del virus variólico deben seguir rigiéndose por las recomendaciones de la OMS para dar cabida a estas nuevas realidades.^{3,4} Esas recomendaciones de la OMS deberían seguir rigiendo toda labor en relación con el ADN del virus variólico y está previsto que se incorporen a las directrices o a la legislación sobre bioseguridad de los Estados Miembros.⁴

¹ Informes de las reuniones del Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico, en particular los informes de la 18.^a (2016) y la 21.^a (2019) reuniones (<https://www.who.int/groups/who-advisory-committee-on-variola-virus-research/meeting-documents>), consultado el 10 de noviembre de 2023.

² *The Independent Advisory Group on Public health implications of synthetic biology technology related to smallpox: meeting report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2015 (<https://www.who.int/publications/i/item/the-independent-advisory-group-on-public-health-implications-of-synthetic-biology-technology-related-to-smallpox>), consultado el 10 de noviembre de 2023.

³ Recomendaciones de la OMS relativas a la distribución, manipulación y síntesis del ADN del virus variólico, revisadas el 13 de enero de 2016. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/10665-241232>), consultado el 10 de noviembre de 2023.

⁴ Documentos A72/28 y WHA72/2019/REC/3, actas resumidas de la séptima sesión de la Comisión B, sección 2.

Inspecciones de bioseguridad de los repositorios de virus variólico

11. De conformidad con el mandato de la Asamblea de la Salud, la OMS lleva a cabo inspecciones periódicas de bioseguridad y bioprotección de los centros de almacenamiento autorizados y las instalaciones de confinamiento del virus variólico en la Federación de Rusia y los Estados Unidos de América, con la ayuda de un equipo de expertos mundiales independientes, para lo cual se sirve de un protocolo basado en la norma de gestión de riesgos biológicos de laboratorio del Comité Europeo de Normalización CWA 15 793. Las inspecciones tuvieron lugar en mayo de 2022 en los CDC y en octubre de 2023 en VECTOR. Las sucesivas inspecciones de las instalaciones han determinado que los dos repositorios cumplen con las normas internacionales de bioseguridad y bioprotección, que las reservas de virus variólico están almacenadas de forma segura y que las recomendaciones para seguir mejorando la bioseguridad siguen evolucionando de la mano de la nueva tecnología, los nuevos conocimientos y las mejores prácticas. Los informes de todas las inspecciones anteriores están disponibles en el sitio web de la OMS.¹

Orientaciones sobre la vacunación contra la viruela y las reservas de vacunas de la OMS

12. En septiembre de 2023, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS actualizó las recomendaciones sobre la vacuna antivariólica, debatidas por última vez en 2013, con el fin de proporcionar orientaciones sobre la vacunación contra la viruela para uso preventivo y en respuesta a brotes epidémicos y sobre la composición de la reserva de vacunas de la OMS.² Las vacunas contra la viruela actualmente disponibles (véase el párrafo 7) están basadas en el virus *vaccinia* e incluyen vacunas de primera generación producidas en la linfa o la piel de animales inoculados (por ejemplo, Dryvax, vacunas de la cepa Lister o similares), vacunas de segunda generación producidas en células de tejidos (ACAM2000), vacunas de tercera generación basadas en virus mínimamente replicantes (LC16) o no replicantes (MVA), y una vacuna de cuarta generación basada en un virus *vaccinia* del que se han suprimido genes de virulencia. El SAGE también reconoció que los Estados Miembros pueden seguir almacenando o fabricando una serie de vacunas contra la viruela basadas en el virus *vaccinia*.

13. Tras considerar la nueva información relativa a la seguridad de las vacunas contra la viruela, el SAGE emitió recomendaciones sobre su uso preventivo, con consideraciones específicas sobre las poblaciones destinatarias, la revacunación y la elección de las vacunas. El SAGE también formuló recomendaciones sobre la elección de la vacuna que debe utilizarse en los brotes, en particular en el caso de poblaciones previamente vacunadas y poblaciones especiales, como las embarazadas y las personas inmunodeprimidas, para las que debe utilizarse una vacuna no replicante. Asimismo, el SAGE recomendó que los Estados Miembros elaboraran planes de respuesta ante un brote de viruela o actualizaran los existentes, incorporando un enfoque de la vacunación basado en el riesgo y planes de contingencia para gestionar brotes con un suministro limitado de vacunas.

14. Las reservas de vacuna antivariólica de la OMS consisten en 2,7 millones de dosis que la OMS conserva y gestiona en Suiza. Se trata de vacunas de primera generación (producidas durante los últimos años del programa de erradicación de la viruela) y de la vacuna autorizada de segunda generación ACAM2000.³ En enero de 2023 se completó un inventario. Las pruebas de potencia de las reservas físicas

¹ Véanse los informes de todas las inspecciones de bioseguridad en: <https://www.who.int/emergencies/situations/smallpox/biosafety-inspection-reports> (consultado el 10 de noviembre de 2023).

² Aspectos más destacados de la reunión del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) celebrada del 25 al 29 de septiembre de 2023 (El informe completo se publicará el 1 de diciembre de 2023 en el *Weekly Epidemiological Record*). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2023 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/highlights-3.pdf?sfvrsn=9237c77d_1), consultado el 10 de noviembre de 2023.

³ La ACAM2000 se desarrolló en colaboración con Sanofi-Pasteur y actualmente es fabricada por Emergent BioSolutions.

de vacunas de la OMS realizadas en 2022 mostraron que las vacunas conservan su potencia. Alemania, los Estados Unidos de América, Francia y el Japón (en curso) han prometido aproximadamente 28 millones de dosis adicionales. En septiembre de 2023, el SAGE formuló recomendaciones sobre la elección de vacunas para la reserva de vacuna antivariólica de la OMS (física y/o comprometida) para añadir la vacuna de tercera generación. MVA-BN, a las reservas actuales integradas por vacunas de primera generación, de segunda generación (ACAM2000) y de tercera generación (LC16-KMB).

15. Los recursos previos de la OMS para apoyar una respuesta a la viruela consisten en un marco operativo para el despliegue de las reservas de emergencia de vacunas de la OMS y un informe sobre la identificación de eventos adversos graves tras la inmunización en una emergencia de salud pública y la respuesta a los mismos. Durante el brote mundial de viruela símica, la OMS también publicó orientaciones sobre el uso de una aguja bifurcada para realizar múltiples punciones para la vacunación. En septiembre de 2023, el SAGE señaló que podría ser necesario revisar los protocolos de acceso a las vacunas contra la viruela o la viruela símica.

Respuesta de la OMS a la emergencia de salud pública de importancia internacional por el brote de viruela símica en varios países, en lo que respecta a la investigación sobre el virus variólico

16. En mayo de 2022 se produjo un brote sin precedentes de viruela símica en varios países y el 23 de julio de 2022 fue declarado una emergencia de salud pública de importancia internacional por el Director General, situación que se mantuvo hasta el 10 de mayo de 2023. Los Estados Miembros han notificado más de 92 000 casos de viruela símica confirmados en laboratorio en 116 países,¹ y hay miles de casos (clínicamente compatibles) presuntos más en África, donde el acceso al diagnóstico sigue siendo limitado. Algunos Estados Miembros desplegaron contramedidas desarrolladas para la viruela. La Secretaría proporcionó amplio apoyo diagnóstico a los países en forma de kits para la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa, realizó estudios para validar los suministros disponibles en el mercado, puso en marcha mecanismos externos de garantía de la calidad para los diagnósticos de viruela símica, prestó apoyo para la secuenciación de cepas del virus de la viruela símica y publicó perfiles de productos para el desarrollo de medios de diagnóstico. También desarrolló protocolos modelo para la evaluación de antiviricos terapéuticos, adquirió tecovirimat para efectuar un despliegue limitado de uso compasivo y de emergencia, y apoyó la coordinación de mecanismos bilaterales y colectivos de intercambio de vacunas.

17. En relación con la viruela símica, la OMS considera que las perspectivas siguen siendo preocupantes por lo que respecta a los brotes recurrentes en todas las regiones de la OMS y a la actividad epidémica en curso en las zonas ecológicas de África más largamente afectadas, en particular en la República Democrática del Congo, donde se sigue notificando un elevado número de casos y se ha documentado en 2023 la transmisión sexual del clado I, más virulento, del virus de la viruela símica. La OMS también está preocupada por el hecho de que la actual pandemia de VIH, así como otros factores que pueden causar inmunodepresión, hacen que las poblaciones sean mucho más vulnerables a la viruela símica, lo que conduce a un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte, y proporciona una oportunidad continua para la evolución viral y la adaptación a la transmisión de persona a persona de lo que antes se consideraba principalmente una enfermedad zoonótica. Por estas razones, el Director General formuló recomendaciones permanentes a todos los Estados Miembros para que mantuvieran y reforzaran la vigilancia de la viruela símica, siguieran notificando casos a la OMS, mantuvieran las estrategias de prevención y control mediante la integración con otros programas y servicios de salud, y elaboraran planes nacionales para la eliminación de la transmisión de persona a persona de la

¹ Los datos epidemiológicos sobre la viruela símica se actualizan en el siguiente enlace: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/ (consultado el 10 de noviembre de 2023).

viruela símica.¹ Con el apoyo de los Estados Miembros, la Secretaría ha esbozado las líneas generales de un marco estratégico de la OMS para mejorar el control y lograr la eliminación de la transmisión de persona a persona de la viruela símica (2023-2027).

18. La Secretaría se siente alentada por el hecho de que algunos Estados Miembros hayan desplegado contramedidas médicas contra la viruela durante el brote mundial de viruela símica, demostrando así los beneficios para la salud pública derivados de años de investigación para la preparación frente a la viruela. Cabe señalar que la financiación disponible para la respuesta a la viruela símica sigue siendo muy limitada. Asimismo, la Secretaría anima a que se lleven a cabo más estudios sobre la eficacia de las contramedidas para la prevención y el control de la viruela símica y sigue preocupada por el acceso todavía limitado a los medios de diagnóstico y por las inequidades en la distribución de vacunas y tratamientos. El Comité Asesor en Investigaciones sobre el Virus Variólico recomendó que las enseñanzas extraídas del brote mundial de viruela símica siguieran sirviendo de base para la planificación de las investigaciones sobre el virus variólico, que se dotara a las iniciativas de control de la viruela símica de los recursos adecuados y que prosiguieran los trabajos sobre contramedidas para la prevención y el control de la viruela y la eliminación de la viruela símica.

INTERVENCIÓN DEL CONSEJO EJECUTIVO

19. Se invita al Consejo a que tome nota del informe y examine las siguientes preguntas:

- ¿qué vías de investigación, en su caso, deberían priorizarse para el desarrollo en curso de contramedidas contra la viruela y otros ortopoxvirus?
- ¿qué acciones pueden proponer los Estados Miembros para avanzar en la preparación ante brotes causados por ortopoxvirus (que incluyen la viruela y la viruela símica)?

= = =

¹ Las recomendaciones permanentes de la OMS sobre la viruela símica formuladas por el Director General (2023) pueden consultarse en el siguiente enlace: [https://www.who.int/es/publications/m/item/standing-recommendations-for-mpox-issued-by-the-director-general-of-the-world-health-organization-\(who\)-in-accordance-with-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)](https://www.who.int/es/publications/m/item/standing-recommendations-for-mpox-issued-by-the-director-general-of-the-world-health-organization-(who)-in-accordance-with-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)) (consultado el 10 de octubre de 2023).