

## Comité Consultivo Mundial sobre Inocuidad de las Vacunas, 20-21 de junio de 2002

El Comité Consultivo Mundial sobre Inocuidad de las Vacunas (GACVS) fue creado en 1999 por la OMS para responder de forma inmediata y eficiente, con independencia de la OMS y con rigor científico, a los problemas de inocuidad de las vacunas que pudieran tener importancia mundial. El Comité se reúne con regularidad, dos veces al año.

El GACVS es un órgano consultivo para asuntos científicos y clínicos cuyo objetivo es proporcionar una evaluación científica fiable e independiente de los problemas de inocuidad de las vacunas, por medio de:

- Examen de los conocimientos más recientes en todos los campos, de la ciencia básica a la epidemiología, relativos a cualquier aspecto relacionado con la inocuidad de las vacunas de interés mundial o nacional, en estrecha colaboración con todas las partes involucradas, incluyendo expertos de la administración, la universidad y la industria de cada país.
- La determinación de relaciones causales entre las vacunas o sus componentes y los acontecimientos adversos que se les atribuyen.
- La creación, si fuera necesario, con carácter especial, de equipos de especialistas encargados de vigilar y evaluar cualquier motivo de preocupación destacable relacionado con asociaciones sugeridas entre la administración de vacunas y acontecimientos adversos, así como de encargar las investigaciones pertinentes relativas a las supuestas asociaciones.

Los integrantes del GACVS incluyen expertos de todo el mundo en epidemiología, pediatría, medicina interna, farmacología y toxicología, enfermedades contagiosas, salud pública, inmunología y autoinmunidad y reglamentación y seguridad farmacéutica.

Los principios desarrollados por el Comité en su enfoque para la evaluación de la causalidad se han publicado anteriormente en el WER.<sup>1</sup>

El GACVS celebró su sexta reunión en la Sede de la OMS en Ginebra, Suiza, del 20 al 21 de junio de 2002.

A continuación se exponen las conclusiones principales de la reunión.

### Inocuidad de las vacunas que contienen tiomersal

En 1999, se planteó en los Estados Unidos de América la preocupación por la exposición al mercurio tras la administración de vacunas que contienen tiomersal. Esta preocupación surgió al calcular que la cantidad acumulada de mercurio administrada en los calendarios de vacunación de lactantes puede superar potencialmente el umbral recomendado para el metil-mercurio por un organismo de la administración estadounidense. Sin embargo, el tiomersal no contiene metil-mercurio sino etil-mercurio.

Los informes y datos presentados por los expertos al GACVS indican que la farmacocinética del etil-mercurio y la del metil-mercurio difieren considerablemente. En concreto, la semivida del etil-mercurio es más corta (menos de una semana) que la del metil-mercurio (un mes y medio). Por lo tanto, la exposición al etil-mercurio en la sangre es relativamente breve. El etil-mercurio se elimina activamente por vía intestinal, mientras que el metil-mercurio se acumula en el organismo. Han finalizado recientemente dos estudios epidemiológicos independientes en el Reino Unido. Uno de ellos fue financiado por la OMS (análisis de la base de datos GPRD, *General Practice Research Database*) y el otro por el Ministerio de Sanidad del Reino Unido (análisis de los datos del *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*, ALSPAC). El análisis de la GPRD sugiere que no existe asociación alguna entre el retraso del desarrollo, en concreto de consecuencias perjudiciales para el desarrollo neurológico o problemas comportamentales, y las vacunas contra difteria, tos ferina y tétanos (DPT) que contienen tiomersal administradas a los 2, 3 y 4 meses de edad. Estas conclusiones se ven respaldadas por los resultados del ALSPAC. Estos estudios suponen un apoyo adicional de la inocuidad para los lactantes

---

<sup>1</sup> Véase el número 41, 1999, págs. 337-340.

de la administración de vacunas que contienen tiorneral en las cantidades utilizadas en las vacunas existentes.

Basándose en estos resultados, el GACVS concluyó que actualmente no hay pruebas de toxicidad por mercurio en los lactantes, niños o adultos expuestos al tiorneral de las vacunas. Asimismo, concluyó que no es necesario modificar las prácticas de vacunación actuales con vacunas que contienen tiorneral por motivos de inocuidad.

### **Vacuna contra la hepatitis B y leucemia**

Un resumen presentado en la reunión de abril de 2002 de la *American Association for Cancer Research* informó sobre una asociación entre la vacuna contra la hepatitis B y la leucemia linfocítica aguda en 334 niños del norte de California. Los investigadores sugirieron que el tiorneral podía estar implicado, ya que los efectos se manifestaban con mayor frecuencia tras la administración de dosis múltiples. Los autores señalaron que los resultados debían interpretarse con precaución. El estudio sugirió únicamente la existencia de una relación entre el tiorneral de la vacuna contra la hepatitis B y la leucemia. Otras vacunas que contienen tiorneral no estaban implicadas.

El etil-mercurio, al igual que el tiorneral, se expulsa rápidamente del organismo y prácticamente desaparece en 5 o 6 días. Es poco probable que una exposición tan breve a cantidades ínfimas de mercurio constituya un estímulo cancerígeno suficiente para desencadenar la leucemia infantil. No existe ninguna otra asociación documentada entre el mercurio y el cáncer, la leucemia, el linfoma o cualquier otro tumor maligno o premaligno en personas. En estudios con animales, el cáncer se ha asociado únicamente con la exposición continuada o reiterada a metales cancerígenos.

El GACVS concluyó que la sugerencia de una asociación entre la vacuna contra la hepatitis B y la leucemia linfocítica aguda, basada en una sola fuente y en un número reducido de casos, no era convincente. La supuesta asociación también podría explicarse por el diseño del estudio en cuestión, que no descartaba la posibilidad de sesgo estadístico, por lo que el resultado no demuestra de forma convincente la existencia de un vínculo causal. No obstante, como no es posible descartar la posibilidad de una asociación basándose en las pruebas disponibles, el Comité decidió que se continuase examinando el asunto. En el momento actual, el riesgo, si es que existe, debe considerarse en todo caso como una mera posibilidad y sopesarse teniendo en cuenta las ventajas probadas de la vacunación contra la hepatitis B.

No obstante, es necesario continuar estudiando la asociación con la vacuna contra la hepatitis B utilizando métodos epidemiológicos adecuados y robustos. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos están realizando investigaciones adicionales en este sentido por medio del Proyecto *Vaccine Safety Datalink*.

El GACVS continuará examinando las pruebas y todos los datos epidemiológicos que puedan proporcionar los estudios en curso y evaluará la posibilidad de analizar otros registros.

### **La vacuna contra la hepatitis B y la esclerosis múltiple**

En los últimos años se ha administrado en Francia de forma generalizada la vacuna contra la hepatitis B, habiéndose vacunado a más de 20 millones de personas. Varios estudios de casos han planteado la posibilidad de que la vacunación contra la hepatitis B esté relacionada con nuevos casos o recaídas de esclerosis múltiple (EM). En respuesta a la preocupación pública y profesional, el Ministerio de Sanidad francés suspendió temporalmente el 1 de octubre de 1998 el programa escolar de vacunación de adolescentes contra la hepatitis B. Francia continuó recomendando la vacunación universal de lactantes y la administración de vacunas a adultos especialmente vulnerables y reiteró su respaldo a la vacunación de adolescentes. Esta decisión se interpretó equivocadamente como una prohibición de la vacunación contra la hepatitis B, generando una preocupación generalizada en otros países.

Tres teorías explican las posibles causas del vínculo entre la EM y la vacuna contra la hepatitis B: 1) la casualidad, debida al elevado número de dosis de vacunas contra la hepatitis B administradas, muchas de ellas a personas de los grupos de edad en los que la EM se manifiesta por primera vez; 2) el «desencadenamiento»: un mayor riesgo de desmielinización tras la administración de la vacuna contra

la hepatitis B actuaría como «desencadenante» en personas predispuestas a desarrollar EM o cualquier otra enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central y 3) una asociación causal verdadera entre la vacunación contra la hepatitis B y la EM u otra enfermedad desmielinizante.

Hasta el año 2001, las autoridades francesas habían notificado más de 700 casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central que coincidían estrechamente con la distribución epidemiológica natural de la EM, la mayoría en mujeres adultas. El tiempo transcurrido entre la última dosis de la vacuna y la aparición de síntomas neurológicos oscilaba entre 1 día y 5 años (con un valor mediano de 60 días). No se informó de ningún caso en niños de menos de 25 meses, a pesar de que más de 1,8 millones de niños fueron vacunados. En total, se han llevado a cabo nueve estudios epidemiológicos para calcular el riesgo (si existe) de una asociación entre la vacunación contra la hepatitis B y una primera crisis o una recaída de EM. Ninguno de los estudios iniciales, a pesar de un leve aumento de la razón de posibilidades, demostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo; los estudios más recientes no indican aumento alguno del riesgo. El análisis de los datos de informes espontáneos y de estudios epidemiológicos no respalda la existencia de una relación causal entre la EM y la vacuna contra la hepatitis B. La explicación más plausible es que se trata de una asociación fortuita.

Las conclusiones de un informe reciente del *Institute of Medicine* de los Estados Unidos sobre la asociación entre la vacuna contra la hepatitis B y trastornos neurológicos desmielinizantes tampoco respaldó una relación causal entre la administración de la vacuna contra la hepatitis B a adultos y la aparición o recaídas de EM. El GACVS ha concluido que no existe razón para sugerir una modificación de las recomendaciones de cobertura universal de las vacunaciones de lactantes y adolescentes contra la hepatitis B.

### **Vacunas que contienen aluminio y miofascitis macrofágica**

En Francia, las biopsias del músculo deltoides en enfermos con diversas molestias han revelado, en unos pocos casos, la presencia de un foco inflamatorio muy reducido de macrófagos con necrosis asociada denominado miofascitis macrofágica (MMF). Se ha comprobado que estas lesiones localizadas contienen sales de aluminio. Como la ubicación de las lesiones en el músculo deltoides coincide con el punto de inyección habitual de las vacunas, se plantea la posibilidad de que estas lesiones microscópicas guarden relación con la vacunación. Además, científicos del *Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires* (GERMMAD) han sugerido que la vacunación y las lesiones localizadas de MMF pueden estar asociadas con un trastorno polisistémico. Sin embargo, es también posible que la asociación sea meramente casual.

La OMS inició en septiembre de 1999<sup>2</sup>, por consejo del GACVS, una amplia consulta sobre el tema con expertos, científicos del GERMMAD y empresas farmacéuticas interesadas. Era importante determinar por qué la inflamación macrofágica persiste en un número reducido de sujetos tras la vacunación y si esta lesión histológica puede o no ser el motivo de síntomas generales en algunos pacientes. Estas preguntas sólo pueden responderse mediante estudios epidemiológicos que comparen grupos de personas con la lesión y sin ella. En 1999, la OMS recomendó la realización de un estudio para determinar si existe o no una asociación entre las lesiones locales de MMF y alguna enfermedad polisistémica. Este estudio está actualmente en curso.

Los resultados preliminares de experimentos realizados en monos y ratas para analizar la persistencia a largo plazo del aluminio y de alteraciones histopatológicas en el punto de inyección de la vacuna, así como de estudios comparativos de la función macrofágica en sujetos sanos y enfermos con MMF, proporcionan un respaldo adicional a la idea de que la MMF podría constituir un simple marcador de la vacunación con persistencia a largo plazo del aluminio en el punto de inyección y la existencia de una reacción inflamatoria mínima al aluminio, sin síntomas o consecuencias adicionales.

Las pruebas más recientes sugieren que no hay motivo para concluir que la administración de vacunas que contienen aluminio supone un riesgo para la salud o para cambiar las prácticas de vacunación actuales. La cuestión se evaluará de nuevo cuando estén disponibles los resultados del estudio epidemiológico en curso.

---

<sup>2</sup> Véase el número 12, 2001, págs. 85–89.

## **Parálisis facial tras la vacunación intranasal**

Los resultados arrojados por un estudio de casos y controles y por un análisis de series de casos ponen de manifiesto un aumento significativo del riesgo de parálisis facial tras la vacunación intranasal con una nueva vacuna. Esta vacuna antigripal inactivada, compuesta por antígenos de la gripe en una formulación virosomal con un aditivo que contiene toxina termolábil (LT) obtenido de *Escherichia coli*, fue autorizada en Suiza en octubre de 2002, pero tras la aparición de informes espontáneos de parálisis facial, la empresa decidió no comercializar la vacuna en la siguiente temporada.

En general, la etiología y la patogenia de la parálisis facial siguen sin comprenderse del todo. El aumento del riesgo de parálisis facial tras la administración de esta vacuna puede deberse a componentes específicos de la vacuna, como la toxina termolábil (LT), antígenos de la gripe o virosomas, o simplemente a la vía de administración intranasal. Es posible que estas complicaciones de la administración de la vacuna también se produzcan con otras vacunas administradas por vía nasal. Por consiguiente, el GACVS recomienda que todas las nuevas vacunas de administración nasal se prueben en un número suficiente de sujetos antes de su autorización y que se sometan a estudios activos de farmacovigilancia. Como el tiempo medio hasta la aparición de parálisis facial tras la vacunación intranasal con esta nueva vacuna alcanzó hasta entre 60 y 90 días, el GACVS recomienda que en los ensayos clínicos el periodo de seguimiento se amplíe, de forma general, a tres meses desde la administración de una nueva vacuna intranasal.

## **Posible efecto adverso de la vacunación rutinaria en la supervivencia de los niños**

Un estudio realizado en Guinea-Bissau publicado por el *British Medical Journal* en diciembre de 2000 sugirió un efecto inespecífico de la vacunación rutinaria que puede influir en la supervivencia de los lactantes, negativamente o positivamente, dependiendo de la vacuna. Se notificó un aumento de la mortalidad en niños vacunados contra DPT en los 6 meses posteriores a la vacunación. Se sugirió que los resultados se veían afectados por el sexo de los niños.

El GACVS examinó esta cuestión e instó a la OMS a que planificase la comprobación de la hipótesis en distintos conjuntos de datos de diferentes países en los que se hubiesen registrado datos de vacunación, fallecimientos y otros factores que pudieran influir en la mortalidad. Tras la convocatoria de una licitación pública, la OMS financió y cofinanció estudios en Bangladesh, Burkina Faso, Indonesia y Papua Nueva Guinea.

Finalizado el análisis, reveló que en todos los estudios y con todas las vacunas se detectó una menor mortalidad en los niños vacunados. En concreto, los estudios no mostraron efecto negativo alguno de la vacunación contra DPT ni diferencias entre niños y niñas. Se han comunicado al GACVS los resultados preliminares de un análisis independiente realizado para comprobar la hipótesis en otros seis conjuntos de datos. Ninguno de ellos confirma las observaciones de Guinea-Bissau en relación con la vacuna contra DPT.

El GACVS concluyó que hay pruebas suficientes para rechazar la hipótesis de un aumento de la mortalidad inespecífica tras la vacunación.

El GACVS invitó a otros expertos a participar en los debates sobre el tiomersal y la parálisis facial, y sobre las relaciones entre la vacunación contra la hepatitis B viral y la EM y entre la MMF y las vacunas que contienen aluminio.