

Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 9–10 de junio de 2005

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS), órgano que proporciona a la OMS el asesoramiento de expertos médicos y científicos, fue creado para responder de forma independiente y con rigor científico a los problemas de seguridad de las vacunas de importancia mundial¹. El GACVS celebró su decimosegunda reunión en Ginebra, Suiza, del 9 al 10 de junio de 2005.² Se analizaron los siguientes asuntos, entre otros.

Vacuna contra la encefalitis japonesa obtenida de cerebro de ratón

El Comité analizó la decisión tomada por el Gobierno del Japón el 30 de mayo de 2005 de suspender la vacunación sistemática con la vacuna contra la encefalitis japonesa (EJ) obtenida de cerebro de ratón utilizada hasta ese momento en Japón.³ Esta decisión se produjo tras un examen por el comité nacional japonés sobre acontecimientos adversos de las vacunas de un único caso de encefalomiелitis aguda diseminada posterior a la vacunación contra la EJ y la conclusión alcanzada por dicho comité nacional de que no podía descartarse la existencia de una relación causal con la vacuna. Se informó al GACVS de que no existen pruebas concluyentes de un incremento del riesgo de encefalomiелitis aguda diseminada asociado en el tiempo con la vacuna contra la EJ y de que no se ha demostrado la existencia de una relación causal. La autoridad nacional recomienda la vacunación sólo en zonas de riesgo alto y para quienes viajen a regiones endémicas. El Gobierno del Japón prevé examinar de nuevo la recomendación nacional respecto de la vacunación cuando se disponga de nuevas vacunas contra la EJ inactivadas y, posiblemente, más seguras. El GACVS concluyó, basándose en la información disponible actualmente, que no existe razón de peso alguna para que la OMS y los programas de vacunación nacionales modifiquen las recomendaciones actuales respecto de la vacunación contra la EJ para los habitantes de regiones donde dicha enfermedad es endémica ni para quienes viajen a las mismas. El Comité volverá a examinar la situación si surge información adicional.

Seguridad de la vacuna contra la encefalitis japonesa SA 14-14-2

El GACVS ha examinado la información reciente acerca del perfil de seguridad de la vacuna viva atenuada contra la EJ SA 14-14-2 presentada al Comité en cierto número de comunicaciones de expertos. La vacuna viva atenuada contra la EJ SA 14-14-2 constituye más del 50% de la producción mundial de todas las vacunas contra la EJ. Se prevé que la demanda mundial de vacunas contra la EJ será en 2012 más del doble que las necesidades actuales. Aunque están en desarrollo posibles nuevas vacunas, su producción y distribución es, por el momento es incierta.

La producción actual de la vacuna viva atenuada SA 14-14-2 supera los 50 millones de dosis al año, la mayoría de las cuales se utilizan en China. La atenuación de la actividad neurológica de la cepa virulenta SA 14-14-2 de EJ se basa, según se informa, en la modificación de 57 nucleótidos y la sustitución de 24 aminoácidos, lo que implicaría que la reversión de la cepa atenuada de la vacuna a una neurovirulenta sería muy poco probable. La producción de la vacuna cumple las especificaciones técnicas de la OMS, incluida la comprobación de la ausencia de virus contaminantes. Según los datos notificados obtenidos en varios estudios, la vacuna tiene una eficacia de entre el 80% y el 99% tras la aplicación de una sola dosis y del 98% o más si se aplican dos dosis de la vacuna. En un estudio comparativo basado en la observación de aproximadamente 26 000 personas a las que se administró la vacuna contra la EJ en un programa de vacunación sistemática en China, las reacciones más frecuentes fueron fiebre, sarpullidos y vómitos. No se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos graves en los 30 días posteriores a la vacunación. En los datos presentados al GACVS, que abarcaban un periodo de 20 años, de 1979 a 1998, no constaba ningún caso de EJ asociada a la vacuna. Los datos preliminares relativos a la administración conjunta de la vacuna contra la EJ SA-14-14-2 y la vacuna contra el sarampión han sido tranquilizadores.

Existe información de la farmacovigilancia pasiva y activa realizada en la República de Corea, donde se autorizó la vacuna SA 14-14-2 por primera vez en 2001. De los 522 niños vacunados sometidos a una vigilancia activa de posibles acontecimientos adversos durante las cuatro semanas posteriores a la vacunación, aproximadamente el 10% presentó fiebre superior a 38 °C y tos. Se observó eritema y tumefacción en el lugar de la inyección en menos del 1 %. Estos resultados concuerdan con los notificados por China.

El GACVS tomó nota del trabajo realizado por el Proyecto sobre la Encefalitis Japonesa (PEJ o JEP, en inglés) realizado por el Programa de Tecnología Sanitaria Apropiada (PATH) en colaboración con la OMS y otros organismos, para acelerar la disponibilidad de una vacuna contra la EJ segura, eficaz y con un costo asequible para los países de Asia donde la enfermedad es endémica. La vacuna SA 14-14-2 es especialmente importante en este sentido. El GACVS señaló que los estudios planificados en colaboración con el PEJ del PATH se centran en la eficacia y seguridad a corto y largo plazo de la vacuna contra la EJ, prestando especial atención a su administración conjunta con la vacuna contra el sarampión, así como a la evaluación del grado de viremia en los vacunados.

El GACVS reconoció el excelente perfil de seguridad y eficacia de la vacuna SA 14-14-2 sin embargo, recomendó, que se estudiaran de forma más detallada los siguientes aspectos: el perfil de seguridad en grupos de riesgo particular, incluidas las personas inmunodeprimidas y las mujeres embarazadas; la liberación o no de virus en los vacunados y las posibles consecuencias de dicha liberación; un análisis adicional de la administración secuencial o conjunta de las vacunas contra la EJ y contra el sarampión; la equivalencia entre las vacunas contra la EJ inactivadas y vivas; la seguridad de la administración de la vacuna a niños menores de un año; y las consecuencias, en términos de su eficacia y seguridad, de la administración de la vacuna a lactantes con anticuerpos maternos contra el virus de la EJ.

Resistencia a la isoniazida de cepas del bacilo de Calmette-Guérin

El aislamiento reciente de cepas del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) resistentes a la isoniazida de cinco enfermos de linfadenitis en los Países Bajos ha ocasionado un debate acerca de la relevancia médica de estos casos y si el uso del BCG resistente a la isoniazida como vacuna debería ser suspendida. Los casos de los Países Bajos corresponden a la cepa danesa 1331 del BCG, utilizada en los Países Bajos desde 1998. Es bien conocida la existencia de un cierto grado de resistencia a la isoniazida en las cepas de BCG aisladas.

El uso de la isoniazida como tratamiento farmacológico único para la linfadenitis inducida por el BCG únicamente se recomienda en los Países Bajos. En otros países, la mayoría de los casos de linfadenitis asociada al BCG o bien no se tratan o, en caso necesario, se tratan mediante escisión quirúrgica. Para pacientes inmunodeprimidos con infección diseminada, se recomienda un tratamiento con tres o más fármacos antituberculosos. Es necesario distinguir entre estos casos de linfadenitis y los que se producen con frecuencia como consecuencia de la vacunación antituberculosa con el BCG. Incluso en países donde existe una prevalencia alta de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en lactantes recién nacidos, la linfadenitis no se considera médicamente preocupante si se ha empleado la técnica de inyección correcta y las reacciones adversas se tratan adecuadamente. El Comité concluyó que el aislamiento y la identificación de cepas del BCG de bajo nivel de resistencia a la isoniazida en cinco pacientes con linfadenitis, no justifica la modificación de la praxis establecida.

Vigilancia farmacéutica internacional

El Comité analizó una presentación del trabajo realizado por el Centro de Vigilancia de Uppsala (UMC) en Suecia, un Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, ofrecida por el director de dicho centro. Aunque el UMC ha realizado progresos notables en el análisis de los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos, el programa del UMC presenta limitaciones en los informes relacionados con las vacunas, como son el número comparativamente pequeño de informes que llegan a manos del UMC y el carácter generalmente limitado de la información que éstos contienen, las dificultades inherentes que presenta el análisis de la información utilizando instrumentos desarrollados para abordar problemas correspondientes a fármacos diferentes de las vacunas, y los problemas experimentados en la comunicación de esta información a las autoridades de vacunación nacionales.

El GACVS propuso que la OMS estudiara la necesidad de mejorar la vigilancia y el análisis global de los acontecimientos adversos relacionados con las vacunas. El Comité sugirió que la OMS convoque una consulta en profundidad con el propósito de impulsar el desarrollo del sistema actual de detección, notificación, análisis y comunicación de los acontecimientos adversos relacionados con las vacunas. La consulta incluiría a expertos internacionales en seguridad de los medicamentos, reglamentación farmacéutica y seguridad de las vacunas, con

participación de científicos de la industria.

Tiomersal

El Comité examinó un estudio farmacocinético publicado recientemente del tiomersal (que contiene etil-mercurio) en macacos.⁴ Se compararon la distribución sistémica y cerebral de mercurio total e inorgánico en dos grupos de macacos lactantes, tras la administración de vacunas que contienen tiomersal y tras la exposición a metil-mercurio. Se examinaron las diferencias entre las cinéticas del etil-mercurio y el metil-mercurio. Los resultados confirmaron que el metil-mercurio no es adecuado para la evaluación del riesgo asociado al tiomersal. Las concentraciones cerebrales de mercurio total fueron tres veces menores tras la exposición a tiomersal que las obtenidas mediante la exposición a metil-mercurio, y la relación promedio entre las concentraciones de mercurio en cerebro y en sangre fue ligeramente mayor en los macacos lactantes expuestos a tiomersal. No obstante, las diferencias en el desarrollo cerebral de los seres humanos y los macacos y las diferencias entre especies en la farmacocinética del mercurio y de los compuestos que contienen mercurio limitan la extrapolación de los resultados obtenidos en las mencionadas condiciones experimentales a las que se darían previsiblemente en lactantes humanos.

Se informó al GACVS de dos estudios sobre desarrollo neurológico que están realizándose actualmente en los Estados Unidos y en Italia con niños vacunados con vacunas que contienen tiomersal durante el periodo de lactancia, siguiendo los programas de vacunación de los respectivos países. Los datos están siendo analizados y el Comité examinará los resultados cuando estén disponibles.

Actualmente, el GACVS mantiene la opinión de que no existen pruebas que demuestren una asociación causal entre las alteraciones neurológicas y del comportamiento y las vacunas que contienen tiomersal.

Seguridad de las vacunas hexavalentes

En diciembre de 2004, el GACVS examinó los datos disponibles sobre una supuesta asociación entre la muerte súbita inexplicada (MSI) y las vacunas combinadas hexavalentes contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (vacuna acelular), *Haemophilus influenzae* tipo b, la poliomielitis y la hepatitis B (DTaP-Hib-IPV-HepB). El Comité concluyó en aquel momento que la información científica disponible no demuestra la existencia de una asociación causal entre las vacunas hexavalentes y la MSI, pero recomendó la realización de estudios adicionales con extensión del periodo de observación a los primeros dos años de vida.⁵

No se han producido más casos en Alemania, país de procedencia de los primeros informes. Los resultados de un estudio poblacional italiano de casos de muerte súbita del lactante (MSL) y MSI en cinco cohortes de nacimiento (niños nacidos entre 1999 y 2003) no han aportado pruebas de un aumento del riesgo de MSL o MSI en las 48 horas posteriores a cualquier vacunación en el primer año de vida. Tampoco se ha observado aumento alguno del riesgo relacionado con el número de dosis de vacunas administradas.

En Italia, entre 1990 y 2001, la mortalidad infantil por cualquier causa se redujo del 8,1 al 4,8 por 1000 nacidos. Entre 1991 y 2002, la mortalidad infantil por MSL disminuyó en Alemania, de 1,5 a 0,6 por 1000 nacidos, a pesar de la introducción en los dos países de varias vacunas nuevas en el programa de vacunación infantil y del aumento, en ambos países, de la cobertura de la vacunación.

El GACVS concluyó que los datos mencionados no son coherentes con asociación alguna entre las vacunas hexavalentes y la MSL o MSI.

Panencefalitis esclerosante subaguda y vacunación contra el sarampión

La Oficina Regional de la OMS para Europa solicitó al GACVS que examinara el riesgo de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) ocasionada por cepas de vacunas contra el sarampión. El Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos declara en sus informes de 1994 y 2001 que no hay pruebas (o son insuficientes) que permitan rechazar o aceptar una hipotética relación causal entre las vacunas que contienen el virus del sarampión y la SSPE en personas inmunocompetentes. No hay certeza de que la información científica obtenida mediante la secuenciación y clasificación de RNA vírico sean suficiente para justificar modificación alguna de las conclusiones del IOM. No obstante, el GACVS señaló que: i) todos los informes que describen la clasificación de virus del sarampión en enfermos de SSPE inmunocompetentes publicados después del informe de 2001 del IOM indican la presencia de cepas de sarampión salvajes (no vacunales), y ii) en los países donde el sarampión está controlado, los casos de SSPE han disminuido de forma substancial o no se dan. Estos resultados

no sugieren la existencia de una asociación entre las vacunas contra el sarampión y la SSPE. El GACVS encargará la realización de un estudio epidemiológico de la relación entre la SSPE y la vacuna contra el sarampión y examinará sus resultados en su reunión de diciembre de 2005.

Talleres de planificación de las autoridades de reglamentación nacionales

Las autoridades de reglamentación nacionales (ARN) desempeñan un papel central en la garantía de la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas. No obstante, en muchos países en vías de desarrollo las ARN no responden a estas expectativas. La OMS viene ejecutando desde 1998 un programa destinado a fortalecer la capacidad de los sistemas nacionales de reglamentación de las vacunas. Hasta la fecha, se han realizado 68 evaluaciones de sistemas nacionales de reglamentación de las vacunas en las que ha participado una extensa red de expertos en reglamentación y vacunación. De los 48 países con capacidad de producción de vacunas, sólo 30 disponen de un sistema de reglamentación funcional. Además, en muchos países los sistemas de farmacovigilancia son aún débiles y continúan dependiendo de expertos externos para autorizar estudios clínicos y evaluar vacunas nuevas. Con el fin de acelerar las evaluaciones y las actividades de fortalecimiento de la ARN en África, donde se realizan numerosos estudios clínicos de vacunas nuevas, la OMS ha organizado talleres de planificación de las ARN para evaluar su situación e impulsar su fortalecimiento.

La OMS y la Organización Panamericana de la Salud han trabajado también en la creación de redes mundiales y regionales de autoridades de reglamentación y grupos regionales de expertos, con el fin de impulsar el intercambio de información y experiencias, y el reconocimiento mutuo entre los países. Posiblemente, no todos los países en desarrollo necesitan fortalecer su capacidad en todos los aspectos de la reglamentación de vacunas y es posible que puedan contar con la ayuda de expertos de un país vecino. La creación de estas redes y grupos fomentará previsiblemente acuerdos oficiales, similares a los que ya existen en Europa y Asia, pero se necesitará un alto grado de compromiso político por los países interesados.

Modo de funcionamiento del Comité

Se han publicado en un número reciente del *American Journal of Public Health* los cometidos del Comité, sus decisiones, recomendaciones y medidas recientes, y su modo de funcionamiento.⁶

1. Véase el número 41, 1999, págs. 337–338.
2. El GACVS invitó a otros expertos a que presentaran información científica y participaran en los debates acerca de la vacuna contra la encefalitis japonesa obtenida de cerebro de ratón, la seguridad de la vacuna contra la encefalitis japonesa SA 14-14-2 y el tiomersal.
3. Véase <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/05/dl/tp0530-1a.pdf> (en japonés).
4. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to -methyl mercury or vaccines containing thiomersal. *Environmental Health Perspectives*, publicado en Internet el 21 de abril de 2005 (doi:10.1289/ehp.7712; <http://ehp.niehs.nih.gov/docs/2005/7712/abstract.html>).
5. Véase el número 1, 2005, pág. 6.
6. A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:1926-1931.