

Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 29 y 30 de noviembre de 2006

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS), órgano que proporciona asesoramiento de expertos médicos y científicos, fue creado por la OMS para responder con independencia de la OMS y con rigor científico a los problemas de seguridad de las vacunas de posible importancia mundial.¹

El GACVS celebró su 15ª reunión en Ginebra (Suiza), los días 29 y 30 de noviembre de 2006.² El Comité examinó varias cuestiones generales relativas a todas las vacunas, así como algunas cuestiones de vacunas específicas. En los debates sobre las cuestiones relativas a vacunas específicas se examinaron tanto vacunas de uso ya antiguo como otras nuevas o todavía en fase de desarrollo. Entre otras, se examinaron las siguientes cuestiones.

Cuestiones generales

Vigilancia de la seguridad de las vacunas

En reuniones anteriores,^{3, 4}

el GACVS pidió que se intensificara la farmacovigilancia mundial de las vacunas, en particular en el marco del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional. Entre los aspectos que requieren una atención particular cabe mencionar la transmisión de datos por los países, la garantía de la calidad de los datos y el tratamiento y análisis de éstos, incluidas la detección de señales y la actuación oportunas. Como consecuencia de dicha petición, se formó un subgrupo de seis miembros del GACVS para colaborar estrechamente con la Secretaría, a fin de garantizar que la iniciativa siguiera avanzando oportunamente.⁴ Se presentó al Comité en pleno un informe de las actividades del subgrupo. El mandato específico del subgrupo es el siguiente: asesorar a la OMS con respecto a la organización de un sistema de calidad elevada para la notificación, detección, análisis y comunicación de acontecimientos adversos tras la vacunación (AATV) a nivel mundial; y asesorar a la OMS, al Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional con sede en Uppsala (Suecia) (conocido como Centro de Vigilancia de Uppsala o UMC) y a los Estados Miembros sobre cuestiones específicas relativas a la realización de actividades encaminadas a alcanzar la primera meta. Con objeto de alcanzarla se han acordado objetivos y resultados cuantificables, de los que se encargará el subgrupo durante los dos próximos años. Tendrán máxima prioridad la elevación del perfil y la sensibilización en relación con la farmacovigilancia entre el personal que se ocupa de la vacunación, utilizando las redes existentes de la OMS y otros medios.

Se presentó un informe sobre una visita a Uppsala de representantes de la Secretaría y del subgrupo. Las principales esferas de intervención son las siguientes: i) aumento de los conocimientos técnicos sobre vacunas específicas en el UMC, mediante la creación de un puesto dedicado a la seguridad de las vacunas; ii) ayuda para la contratación de nuevos examinadores expertos voluntarios que puedan evaluar las posibles señales relacionadas con la seguridad de las vacunas; y iii) contratación de expertos científicos que estudien qué tipos de métodos son los mejores para detectar señales relacionadas con la seguridad de las vacunas. Es necesario abordar las deficiencias que presentan con respecto a las vacunas la clasificación químico-terapéutico-anatómica/dosis diaria definida (ATC/DDD) y el Diccionario de Medicamentos de la OMS. Hay previsto un programa de trabajo para examinar la ATC/DDD y proponer modificaciones apropiadas sobre las vacunas; estas propuestas se presentarán al Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de las Estadísticas de Medicamentos, con sede en Oslo (Noruega), en su próxima reunión.

Informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos

Se presentó un resumen de la labor del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. El Comité establece normas y patrones mundiales que ayudan a definir los productos medicinales biológicos de calidad garantizada, incluidas las especificaciones de calidad, eficacia e inocuidad que se utilizan para la precalificación de las vacunas.

El Comité celebró su última reunión del 23 al 27 de octubre de 2006. En ella se establecieron tres nuevas normas escritas: para las vacunas contra los papilomavirus humanos, para la vacuna antimeningocócica conjugada para el grupo A y para las expectativas en materia de reglamentación sobre las evaluaciones de la estabilidad de las vacunas. El Comité también estableció 15 nuevas preparaciones de referencia, que son patrones mundiales de medición que sirven de guía a los fabricantes y las autoridades de reglamentación sobre la actividad de los medicamentos biológicos. Por último, el Comité refrendó varios nuevos proyectos relativos a normas de calidad y formuló observaciones sobre varias cuestiones normativas, como la preparación normativa para la vacunación contra la gripe pandémica y la concesión de licencias de vacunas adquiridas por medio de organismos de las Naciones Unidas.

Durante el debate sobre el informe del Comité, el GACVS observó que la elaboración de procedimientos para el intercambio de información sobre la seguridad obtenida en los ensayos clínicos de las vacunas sería beneficiosa y pidió a la Secretaría que estudiara la manera de hacerlo.

Seguridad de las formulaciones de vacunas

Esta reunión se convocó por recomendación del GACVS en su última reunión, en la que indicó que el Comité debería comenzar a examinar activamente la seguridad real y potencial de los conservantes y otros ingredientes inactivos en las formulaciones de vacunas. Se puso de relieve la limitada información suministrada acerca de los excipientes de las vacunas, en contraposición a los componentes activos. Esto representa un problema para las autoridades de reglamentación y la industria farmacéutica en relación con la garantía de la calidad, y probablemente también lo sería para los profesionales de la salud en cuanto a la comunicación de los riesgos. Debido a la escasa frecuencia de la administración de las vacunas, es poco probable que los excipientes en pequeñas cantidades sean tóxicos. Sin embargo, esto puede cambiar con la aparición de vacunas terapéuticas, que se podrían administrar repetidas veces. Hay que establecer un mecanismo para garantizar la disponibilidad de más información acerca de las formulaciones detalladas de las vacunas y para examinar con rigor la seguridad de los excipientes.

Se creó un subgrupo del GACVS para examinar esta cuestión con mayor detalle. El subgrupo informará sobre su labor, con inclusión de la determinación de prioridades y el establecimiento de una lista de excipientes y de posibles efectos adversos, en la reunión que celebrará el Comité en junio de 2007.

Vacunación de adolescentes y adultos jóvenes: problemas con las patologías coincidentes y las evaluaciones de la seguridad

Es probable que se preste más atención a la vacunación de los adolescentes, tanto con nuevas vacunas, por ejemplo las utilizadas contra los papilomavirus humanos, como con las que ya estaban disponibles. Se presentó al Comité el trabajo preliminar de creación de un modelo recurriendo a datos de utilización sanitaria de una organización de mantenimiento de la salud (una especie de compañía privada de seguro médico) en los Estados Unidos. De este trabajo se deduce que hay una probabilidad elevada de presencia coincidente de diversas patologías en un periodo muy próximo a las vacunaciones. Esto es aplicable en particular a los trastornos ginecológicos y autoinmunitarios, y esas observaciones pueden despertar preocupación en el público con respecto a la seguridad de las vacunas. El Comité reconoció que esta cuestión merecía más atención. Los países que están en proceso de introducir vacunas destinadas a los adolescentes y los adultos jóvenes deben procurar garantizar que, para poblaciones y edades específicas, haya tasas de referencia de las condiciones concretas en el grupo de edad correspondiente (por ejemplo, tasas de enfermedades autoinmunitarias). Esto servirá de ayuda en cualquier investigación de los problemas de seguridad que puedan surgir. Ante cualquier señal que se observe en la vigilancia, se debe realizar una investigación a fondo utilizando métodos epidemiológicos apropiados antes de extraer conclusiones.

Cuestiones relacionadas con vacunas específicas

Seguridad de las cepas de vacunas contra la parotiditis

Por indicación del Grupo de expertos en asesoramiento estratégico sobre inmunización, se pidió al Comité que actualizara el estudio amplio de la seguridad de las cepas de vacunas contra la parotiditis, prestando particular atención al riesgo de meningitis como consecuencia de la vacunación. Se presentó al Comité un examen del perfil de la seguridad basado en una búsqueda bibliográfica actualizada y en datos suministrados por algunos fabricantes de vacunas.

Al igual que en su examen anterior,⁵ el GACVS observó que se habían notificado casos de meningitis aséptica y estimaciones de las tasas de incidencia después del uso de las cepas Urabe, Leningrad–Zagreb, Hoshino, Torii y Miyahara procedentes de diversos sistemas de vigilancia y estudios epidemiológicos. Dada la variabilidad de la calidad de estos estudios y de los métodos utilizados, no se puede extraer ninguna conclusión clara sobre las diferencias de riesgo entre estas cepas de vacuna. Los datos existentes hasta ahora han puesto de manifiesto tasas bajas de meningitis aséptica y no ha habido ningún caso de meningitis demostrada con pruebas virológicas tras el uso de las cepas Jeryl–Lynn y RIT 4385. Es limitada la información existente sobre la cepa Leningrad-3. No se encontró ningún dato para evaluar la seguridad de la cepa S79.

Las campañas de vacunación masiva utilizando la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola que contenía cepas de la vacuna contra la parotiditis asociadas con un aumento del riesgo de meningitis aséptica han dado lugar a grupos de acontecimientos adversos que llevaron a interrumpir los programas. El reconocimiento de la aglomeración de casos de meningitis aséptica se ha podido ver potenciado durante las campañas de inmunización masiva debido a la mayor sensibilidad de la vigilancia de los acontecimientos adversos tras la vacunación. Esto se ha observado con las cepas Urabe y Leningrad–Zagreb. Hasta la fecha de esta reunión, todos los casos notificados de meningitis urliana tras la vacunación se han recuperado. Algunos de ellos fueron casos diagnosticados en el laboratorio, con una patología clínicamente significativa escasa o nula. A pesar de la aparición de estos casos, la relación riesgo-beneficios que parece derivarse de la utilización de las vacunas antiparotídicas Urabe y Leningrad–Zagreb a lo largo de varios años en programas sistemáticos en países en desarrollo se ha considerado aceptable. Sin embargo, si se han de utilizar cepas de vacuna contra la parotiditis que se han asociado con un mayor riesgo de meningitis aséptica en campañas de vacunación masiva, en los programas de vacunación se deben aplicar estrategias apropiadas para la comunicación del riesgo y la gestión de los casos, a fin de actuar frente a posibles informes de brotes de meningitis aséptica.

Se deben organizar cuidadosamente nuevos estudios para comparar el perfil de seguridad de distintas cepas de vacuna contra la parotiditis a fin de distinguir entre la posible variabilidad de las cepas y el riesgo para edades específicas en distintas poblaciones. La normalización de las definiciones de los casos y la determinación cuantitativa de la gravedad servirán de ayuda para interpretar los resultados.

El GACVS acoge positivamente las medidas adoptadas para establecer un depósito de cepas del virus de la vacuna antiparotídica en el Instituto Nacional de Normas y Control Biológicos de Potters Bar (Inglaterra) e insta a que se acelere el trabajo para conocer mejor los factores biológicos determinantes del riesgo de las distintas cepas. El Comité pide que se le informe de los nuevos datos relativos a la seguridad de las vacunas contra la parotiditis, de manera que se pueda realizar una evaluación mejor del riesgo de meningitis aséptica u otras condiciones asociadas con cepas específicas.

Seguridad de la vacuna BCG en los niños infectados por el VIH

El Comité examinó la política sobre el uso de la vacunación con el bacilo de Calmette–Guérin (BCG) en los niños infectados por el VIH, a la vista de las nuevas pruebas disponibles. Los datos de estudios retrospectivos realizados en la Argentina y Sudáfrica indican que está demostrada la existencia de un riesgo mayor de aparición generalizada de la enfermedad BCG en los niños infectados por el VIH vacunados al nacer y posteriormente afectados por el SIDA. El riesgo notificado asociado con la vacunación de los niños infectados por el VIH puede ser superior a los beneficios de la prevención de una tuberculosis grave, especialmente teniendo en cuenta que no se conoce el efecto protector de la vacuna BCG contra la tuberculosis en dichos niños.

La OMS recomienda ahora la administración de una dosis única de vacuna BCG a todos los lactantes que viven en zonas en las que la tuberculosis es muy endémica, así como a los lactantes y los niños con un riesgo particular de exposición a la tuberculosis en los países de escasa endemidad. La vacuna BCG está contraindicada en las personas con alteraciones de la inmunidad, y la OMS no recomienda la vacunación BCG en los niños con infección sintomática por el VIH.

El GACVS llegó a la conclusión de que los resultados recientes indicaban la existencia de un riesgo elevado de aparición generalizada de la enfermedad BCG en los lactantes infectados por el VIH, por lo que la vacuna BCG no se debería utilizar en los niños que se sabe que tienen dicha infección.

El Comité reconoce la dificultad de identificar a los lactantes infectados por el VIH al nacer en los entornos con servicios limitados de diagnóstico y tratamiento para las madres y los niños. En tales situaciones se debe seguir administrando la vacunación BCG a todos los lactantes al nacer, con independencia de la exposición al VIH, teniendo en cuenta especialmente la alta endemidad de la tuberculosis en las poblaciones con una prevalencia elevada de VIH. Se recomienda seguir de cerca a los lactantes cuyas madres se sabe que están infectadas por el VIH y que reciben la vacunación BCG al nacer, a fin de poder identificar y tratar con prontitud cualquier complicación relacionada con el BCG. En los entornos en los que haya servicios adecuados para el VIH que permitan la identificación precoz y la administración de terapia antirretrovírica a los niños infectados por el VIH, se debe plantear la posibilidad de aplazar la vacunación BCG de los lactantes de madres que se sabe que están infectadas por el VIH hasta que se confirme que son seronegativos.

Actualización sobre la vacuna Menactra® y el síndrome de Guillain-Barré

Se presentó una actualización sobre la aparición del síndrome de Guillain-Barré (SGB) notificada tras la administración de una vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (Menactra®)⁶ en los Estados Unidos. Hasta septiembre de 2006 se habían comunicado en total 17 casos al Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas de los Estados Unidos como aparecidos en las seis semanas siguientes a la vacunación. El análisis de los datos parece indicar que puede haber un pequeño aumento del riesgo (1,25 casos por millón de dosis distribuidas; intervalo de confianza del 95%: 0,058–5,993) de SGB tras la vacunación con Menactra®, pero este resultado se debe tomar con cautela, dadas las limitaciones del sistema de notificación y la incertidumbre con respecto a las tasas de incidencia de base del SGB.

Vacunas contra la gripe pandémica

El Comité examinó los planes para la vigilancia mundial de la seguridad de la vacuna contra la gripe pandémica. Puso de relieve la importancia de crear una red sólida de puntos de contacto para compartir información y llevar adelante el sistema durante la vacunación contra la gripe estacional. La red tiene por objeto garantizar a los Estados Miembros un acceso rápido y oportuno a la información sobre la seguridad en relación con las vacunas contra la gripe pandémica y estacional, a fin de proporcionar acceso a recursos especiales que permitan atender las solicitudes urgentes y poner en marcha y coordinar las respuestas correspondientes. Se está organizando una plataforma basada en la web en apoyo de la recopilación de información y su difusión a las partes interesadas pertinentes de los Estados Miembros. La formación de esta red de seguridad para la vacuna contra la gripe se debe planificar cuidadosamente, teniendo presentes las posibles limitaciones que impone la pandemia.

Reconociendo que la disponibilidad de varios sistemas mundiales de vigilancia para las enfermedades transmisibles, los medicamentos o las vacunas puede ser pertinente para ciertos aspectos de la vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la gripe pandémica, la red de vigilancia mundial posterior a la comercialización tiene por objeto coordinar los recursos disponibles y complementar los sectores que todavía no se han abordado suficientemente. Aunque el sistema se está organizando para las vacunas contra la gripe pandémica, al principio se utilizaría la vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la gripe estacional como aproximación. Se formará un subgrupo del GACVS para tratar de alcanzar este objetivo en conexión con la serie de talleres de la OMS de preparación normativa sobre las vacunas humanas contra la gripe pandémica.

Seguridad de la vacunación contra la encefalitis japonesa en la India

El GACVS examinó el informe de un grupo de expertos de la India que evaluó los casos notificados de acontecimientos adversos graves tras las campañas de inmunización con la vacuna viva atenuada contra la encefalitis japonesa SA 14-14-2 en cuatro estados

de la India durante el verano de 2006. Estas campañas alcanzaron a más de 9,3 millones de niños de edades comprendidas entre uno y 15 años. Se notificaron en total 65 acontecimientos adversos graves, 22 de los cuales fueron mortales. Se consideró que los acontecimientos adversos más graves no guardaban relación con la vacuna. Se identificaron en total dos grupos de casos de síndromes semejantes a la encefalitis después de la vacunación, uno de ellos probablemente correspondiente a casos de encefalitis japonesa natural y otro clasificado como síndrome de encefalopatía aguda de etiología desconocida; no se ha realizado una investigación a fondo de las posibles etiologías alternativas.

El Comité consideró que el número global de acontecimientos adversos graves notificados parecía escaso teniendo en cuenta la población destinataria y que, a la vista del tipo de los grupos de casos de encefalopatía y encefalitis, parecía poco probable que estuvieran relacionados con la vacuna. Sin embargo, sería útil una definición mejor de los casos de acontecimientos adversos graves, utilizando clasificaciones normalizadas de los casos, como las definiciones de Brighton Collaboration, y una investigación más activa de dichos casos. El GACVS recomendó que las campañas futuras de vacunación estuvieran acompañadas de actividades intensificadas de vigilancia e investigación de los acontecimientos adversos tras la vacunación.

Seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada

A petición del Grupo de expertos en asesoramiento estratégico sobre inmunización, el Comité examinó la seguridad de las vacunas antineumocócicas conjugadas. Se realizó y presentó un examen amplio de todas las pruebas sobre la seguridad de dichas vacunas. En él se incluyeron datos de 62 estudios, entre ellos ensayos controlados aleatorios y estudios posteriores a la comercialización. Si bien en algunos estudios se registró una señal débil y desigual de aumento de las reacciones de las vías respiratorias, estos efectos aparentes no se han observado de manera sistemática.

Las pruebas sobre la seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente y otras vacunas antineumocócicas conjugadas son tranquilizadoras. En los informes preparados desde la autorización de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en el año 2000 y su utilización generalizada en los Estados Unidos, y más recientemente en el Canadá y en algunos países europeos, no se ha encontrado ningún motivo importante de preocupación por la seguridad. Hay pruebas sustanciales de que, cuando se introduzcan en los países en desarrollo, las vacunas antineumocócicas conjugadas disponibles en la actualidad tendrán unos efectos considerables en las enfermedades neumocócicas y en la mortalidad infantil en conjunto. No obstante, al igual que con la introducción de cualquier nueva vacuna, será importante la vigilancia de posibles efectos raros e inesperados.

Modus operandi del Comité e información adicional

Además de las publicaciones del *Weekly Epidemiological Record*, en el *American Journal of Public Health*⁷ se han publicado el ámbito de trabajo del Comité y las decisiones, recomendaciones y medidas adoptadas en el pasado, así como su modus operandi. Se puede encontrar más información acerca de los temas examinados en este artículo, así como el mandato del Comité en el sitio web de éste, en http://www.who.int/vaccine_safety/en/. El Comité acordó seguir examinando la seguridad de las formulaciones de vacunas y actualizar su examen de la seguridad de las vacunas contra los papilomavirus y los rotavirus humanos en su siguiente reunión, en junio de 2007.

1. Véase el N° 41, 1999, págs.337-338
2. El GACVS invitó a otros expertos a que presentaran pruebas y participaran en los debates sobre la seguridad de las cepas de vacunas contra la parotiditis, la seguridad de la vacuna contra la encefalitis japonesa en la India, la vacunación de los adolescentes y los adultos jóvenes, incluidos los problemas asociados con las patologías coincidentes en cuanto a las evaluaciones de la seguridad y el examen de la seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada.
3. Véase el N° 28, 2005, págs. 242–247.
4. Véase el N° 28, 2006, págs. 273–278.
5. Véase el N° 32, 2003, págs. 282–284.
6. Véase el N° 2, 2006, págs. 15–18.
7. 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.