

Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 10-11 de junio de 2004

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS), creado para responder de forma independiente y con rigor científico a los problemas de seguridad de las vacunas de importancia mundial, es un órgano que proporciona a la OMS el asesoramiento de expertos médicos y científicos.¹ El GACVS celebró su décima reunión en Ginebra los días 10 y 11 de junio de 2004 y examinó, entre otras, las siguientes cuestiones relativas a la seguridad de las vacunas y a las políticas sobre vacunación.

La seguridad de los adyuvantes²

En esta parte de la reunión participaron científicos de instituciones académicas y de la industria, así como expertos en reglamentación de las vacunas. El Comité escuchó presentaciones acerca del estado actual en el desarrollo científico de cierto número de adyuvantes novedosos y consideró las posibles limitaciones de los exámenes de su seguridad realizados por las autoridades de reglamentación nacionales. Se presentaron al Comité los requisitos actuales de la OMS, publicados en la Serie de Informes Técnicos de la OMS, relativos a la producción, el control de la calidad y la evaluación preclínica y clínica de las vacunas en lo que concierne a los adyuvantes. Se debatieron directrices reglamentarias que tenían relación con los adyuvantes de las vacunas, como las de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el Comité de especialidades farmacéuticas (CPMP) y el Grupo de Expertos en Vacunas, así como proyectos de directrices sobre los adyuvantes en las vacunas y directrices de la OMS sobre la evaluación preclínica y clínica de las vacunas.

Durante la década pasada, se han desarrollado y sometido a evaluación clínica numerosos nuevos adyuvantes. En su reunión, el Comité examinó los siguientes tipos: emulsiones de aceite, como la MF59 y Montanide ISA 720; estimulantes del sistema inmunitario, como el lípido A monofosforilado; oligonucleótidos con secuencias CpG; saponinas, como la QS21; y adyuvantes mucosales basados en exotoxinas bacterianas desarrollados para la administración por vía nasal y oral. Varios adyuvantes forman ya parte de vacunas autorizadas, y otros estarán probablemente disponibles en los próximos años. Algunos de ellos influirán en el desarrollo científico, la eficacia, la inocuidad y la calidad de vacunas nuevas desarrolladas para luchar contra el VIH/SIDA, la tuberculosis, la malaria, la leishmaniosis y otras enfermedades. Se incrementará progresivamente el desarrollo de adyuvantes para facilitar la administración de vacunas por vías nuevas, como las mucosas.

Para examinar las cuestiones de seguridad deberá contarse con un conocimiento profundo de los efectos de los adyuvantes en la respuesta inmunitaria y los mecanismos relacionados. Las medidas reglamentarias actuales deberán tener en cuenta la nueva información científica disponible acerca de los adyuvantes de las vacunas. La inocuidad de los adyuvantes es un campo importante e ignorado. La evaluación de la seguridad de los adyuvantes es esencial, ya que tienen propiedades farmacológicas propias que podrían afectar tanto a la capacidad inmunógena como a la inocuidad de las vacunas.

La reunión concluyó que la OMS tiene las siguientes importantes funciones: facilitar el diálogo entre la comunidad científica, la industria y los organismos de reglamentación, y estableciendo estándares publicados en la Serie de Informes Técnicos, para garantizar un enfoque regulador coherente en este campo complejo. Es necesario documentar, examinar y difundir la información relativa sobre los eventos adversos atribuibles a los adyuvantes. Esta es otra función importante de la OMS. Dado que muchos de los adyuvantes nuevos se utilizarán probablemente en vacunas para enfermedades endémicas en países en desarrollo, los científicos de estos países deben intervenir en estos asuntos. Será necesario disponer de sistemas de seguimiento de la seguridad y de medios para proporcionar la capacitación pertinente.

Al considerar un marco de trabajo para los estudios sobre la seguridad de los adyuvantes, se advirtió ciertas limitaciones de los modelos que utilizan estudios con animales para predecir la seguridad de los adyuvantes. Varios de los métodos e interpretaciones convencionales utilizados en los estudios con animales para la seguridad de medicamentos (diferentes de las vacunas) probablemente no sean aplicables en el campo

especializado de la seguridad de los adyuvantes. Sin embargo, no es posible prescindir de los animales en el estudio inicial de un perfil de seguridad. Un único modelo animal experimental no puede proporcionar la información necesaria, ni tampoco los estudios de seguridad convencionales con aumento de la dosis abordan de forma satisfactoria los aspectos inmunológicos de la seguridad de los adyuvantes (incluidos los efectos de tolerancia, hipersensibilidad y generación de autoinmunidad). Aún no existen modelos de estudios con animales validados para el análisis de la seguridad de los adyuvantes, pero éstos serán necesarios para la investigación y desarrollo de vacunas en el futuro. La evaluación y predicción de la seguridad a corto y largo plazo son importantes, así como la evaluación de la farmacocinética del adyuvante aislado. La OMS podría fomentar la investigación y ampliar el desarrollo de las directrices sobre la seguridad de los adyuvantes.

Para analizar la seguridad de los nuevos adyuvantes, una vez combinados en una vacuna, se necesitan estándares mejorados y coherentes que rijan las juntas de seguimiento de la seguridad, la generación de señales y evaluación posterior para la autorización, comercialización de las vacunas y la vigilancia de los eventos inmunológicos adversos, inclusive problemas de seguridad inesperados. Los estudios de Fase IV deben abordar las reacciones adversas que no pueden ser previstas a través de los efectos biológicos de la vacuna y del adyuvante, incluidas las reacciones adversas raras e infrecuentes que no se detectan en los estudios con animales o en los estudios con grupos de pocas personas realizados antes de la homologación de la vacuna. Para ello, se necesitan definiciones de caso claras. Todo ello exige un enfoque clínico, científico y regulador nuevo, que tenga en cuenta la seguridad de los adyuvantes a corto y largo plazo.

Se sugirió que la OMS podría actuar como centro de informes sobre la seguridad y como foro para el diálogo y la orientación acerca de las normas técnicas y científicas relativas a los adyuvantes y su seguridad, para la fijación de criterios para dichas tareas y para la definición de los principios que rigen las cuestiones reguladoras en materia de seguridad de los adyuvantes. El GACVS podría recopilar esta información, la cual debería evaluarse y ser objeto de una difusión amplia.

Seguridad de las vacunas contra el dengue

El virus del dengue es un flavivirus con cuatro serotipos e inmunidad protectora específica para cada tipo. Se están desarrollando actualmente al menos ocho vacunas contra la infección por el virus del dengue, dos de las cuales han alcanzado la etapa de evaluación clínica avanzada. La sensibilización contra formas graves de dengue por inmunidad anterior constituye una preocupación de seguridad importante de la vacunación. Dicha sensibilización se ha observado durante el desarrollo de epidemias encadenadas de diferentes cepas del virus del dengue en Cuba. Basándose en estos y en otros datos, se ha estimado que el riesgo relativo de la enfermedad grave tras la infección heterotípica secundaria es de 15–80.

La ocurrencia de casos de fiebre hemorrágica de dengue (FHD) en lactantes de madres inmunes, así como los datos obtenidos en modelos *in vitro*, constituye una indicación adicional de una posible sensibilización contra la FHD grave como consecuencia de la inmunidad. Aunque en la FHD grave podrían influir factores genéticos del huésped y de virulencia del virus, al parecer también influyen la cantidad de virus (presión de infección) y la concentración de anticuerpos.

Una de las implicancias de la sensibilización contra la FHD es que las vacunas contra el dengue deben necesariamente proporcionar una inmunidad equilibrada contra los cuatro serotipos de dengue. El seguimiento durante 4 a 5 años de una vacuna tetravalente actualmente en fase de evaluación clínica no ha revelado que exista riesgo de que los sujetos vacunados contraigan la forma grave de la enfermedad, pero la base de datos es aún comparativamente pequeña. Será importante estudiar la respuesta inmunológica temprana y su cinética, así como las relaciones de estos factores con la memoria inmunológica inducida por la vacuna. Es necesario realizar un seguimiento a largo plazo. Para evaluar la seguridad de las vacunas contra el dengue, debe determinarse la seroepidemiología de la fiebre del dengue antes y durante la introducción general de la vacuna, prestando atención particular al efecto de la inmunidad colectiva.

Efecto de la administración de vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (vacunas DTP) en la supervivencia infantil

Esta cuestión ha sido debatida y examinada previamente por el GACVS.³ En su reunión de diciembre de 2003,⁴ el GACVS encargó a un grupo especial de trabajo, independiente del Comité, que examinara los indicios sobre la existencia (o no) de un efecto adverso de la administración de vacunas DTP en la supervivencia infantil. Las atribuciones del grupo especial de trabajo eran: determinar, basándose en trabajos publicados y en cualquier otra fuente que conozca el grupo especial de trabajo, si existen pruebas que acrediten un aumento no específico de la mortalidad en lactantes ocasionado por la administración de vacunas DTP en el primer año de vida. Se encargó al

grupo especial de trabajo que, basándose en sus resultados y conclusiones, se pronunciara sobre los aspectos siguientes: i) si la OMS debería recomendar cambios en las políticas de vacunación, con referencia en particular a la administración de vacunas DTP; y ii) qué investigaciones adicionales, en su caso, podrían realizarse para dar por zanjada la cuestión.

El grupo de examen estudió artículos publicados e investigaciones inéditas que habían los autores proporcionado a la OMS, que tuvieran relación con la hipótesis de que la administración de vacunas DTP pudiera influir adversamente en la mortalidad infantil subsiguiente. El grupo examinó siete artículos del grupo de investigadores que realizó el estudio realizado en Guinea-Bissau, publicado por el *British Medical Journal* en 2000, en el que se había postulado un efecto adverso de las vacunas DTP en la supervivencia infantil; nueve artículos de otros investigadores en otros países, y un artículo de examen crítico.

Los miembros del grupo opinaron de forma unánime que el conjunto de las pruebas aportadas en todos los documentos puestos a disposición del grupo especial de trabajo no demostraba la existencia de un efecto adverso de la administración de vacunas DTP en la supervivencia infantil; de hecho, los artículos proporcionaban pruebas substanciales contrarias a dicha conclusión. El grupo especial de trabajo concluyó asimismo que cuando las vacunas DTP y antipoliomielítica oral se administran juntas, como ocurrió en la mayoría de las situaciones estudiadas, no es posible distinguir los posibles efectos de cada una.

Asesorado por el informe del grupo especial de trabajo, el GACVS decidió considerar que las pruebas no respaldan la hipótesis de un posible efecto adverso de la administración de vacunas DTP en la supervivencia infantil, y decidió dar el asunto por zanjado en tanto no surgieran pruebas nuevas y convincentes en el futuro. El GACVS volvió a manifestar la importancia de mantenerse vigilantes con respecto a resultados inesperados de la vacunación, así como la necesidad de utilizar a este respecto un sistema exhaustivo de generación de señales, reunión de pruebas y examen de la causalidad. El Comité hizo hincapié en la importancia de evaluar las señales mediante estudios rigurosos que respondan a cuestiones de investigación y clínicas planteadas a priori.

El Comité mantendrá actualizado un informe de observación de posibles indicios que sugieran la existencia de otros efectos no específicos de la vacunación.

¹ Véase el núm. 41, 1999, págs. 337–338.

² Los debates acerca de la seguridad de los adyuvantes se celebraron con la presencia de expertos adicionales que presentaron pruebas, información y opiniones, y que participaron en los mismos. No obstante, las conclusiones y recomendaciones reflejadas a continuación son exclusivamente las de los miembros del Comité, adoptadas en sesión a puerta cerrada.

³ Véase el núm. 47, 2002, págs. 389–394 y el núm. 32, 2003, págs. 282–284.

⁴ Véase el núm. 3, 2004, págs. 16–20.