

Reunión del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud, ginebra, 2-3 de diciembre de 2004

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) es un órgano consultivo científico y clínico compuesto por expertos, creado por la OMS para examinar de manera independiente y con rigor científico los problemas de seguridad vacunal de importancia mundial.¹ El GACVS celebró en Ginebra (Suiza), los días 2 y 3 de diciembre de 2004, su undécima reunión, en la que examinó, entre otras, las cuestiones de seguridad y política de vacunación que se exponen a continuación.²

Seguridad de los adyuvantes

El comité examinó la seguridad de los adyuvantes usados en las vacunas. Esta cuestión, a la que hasta ahora se había prestado poca atención, está cobrando una importancia creciente debido a los avances realizados en el desarrollo y la fabricación de vacunas. La OMS está desarrollando actualmente una página web con el objeto de difundir toda la información relevante sobre la seguridad de los adyuvantes utilizados en la fabricación de vacunas, proveniente de ensayos clínicos y preclínicos. Con el desarrollo de vacunas contra el paludismo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los papilomavirus humanos y la hepatitis B, y de otras vacunas modernas complejas, la seguridad de los adyuvantes ha pasado a ser una cuestión central. En los países en desarrollo, será necesario intensificar en el futuro la vigilancia de la seguridad de los adyuvantes después del registro de las vacunas. Dicha vigilancia se aplicará no sólo a las nuevas vacunas, sino también a las ya disponibles y utilizadas para nuevas indicaciones. El GACVS participará en el desarrollo de esa vigilancia.

Tiomersal: estudios neuroconductuales en modelos animales

El Comité debatió sobre la posibilidad de utilizar modelos animales para comprender mejor la eventual asociación entre el tiomersal (que contiene etil-mercurio) y los trastornos neuroconductuales observados en lactantes, niños y adultos que recibieron vacunas con tiomersal. Se observó que el autismo –un trastorno neuroconductual que ha recibido mucha atención pública–, tiene rasgos neuropatológicos característicos (aumento de la masa y del volumen total del cerebro, del volumen de la sustancia gris cortical y de la densidad neuronal en el sistema límbico, disminución del número de células de Purkinje en el cerebelo y ausencia de gliosis) que no concuerdan con el efecto de un agente tóxico externo. En cambio, no se observan signos de neurodegeneración, una característica anatomopatológica que cabría esperar si la enfermedad se debiese a un efecto tóxico.

A partir de la exposición de un experto ante el Comité y de diversas publicaciones, resulta claro que: 1) no existe ningún modelo animal preciso que reproduzca fielmente el autismo humano, a pesar de que existen modelos animales de ausencia de juego social; 2) en los modelos disponibles, la predisposición a padecer trastornos neuroconductuales tiene una base genética; 3) existen datos experimentales que sugieren una relación entre una alteración autoinmunitaria y la predisposición al autismo (aunque esto sigue siendo hipotético), y 4) en ratones nacidos de madres infectadas por el virus de la gripe humana se han observado alteraciones neuropatológicas similares a las descritas en el autismo.

Por otra parte, el Comité examinó los resultados publicados en la literatura científica sobre un posible efecto neuropatológico del etil-mercurio en diversas cepas de ratones. Aunque en una cepa de ratones con predisposición a las enfermedades autoinmunitarias, se hayan observado alteraciones neurológicas y conductuales tras la administración de tiomersal, se concluyó que el cuadro general presentado no constituía un modelo de autismo en el hombre.

El Comité identificó dos vías de investigación para analizar más detalladamente la seguridad del tiomersal: estudios epidemiológicos sobre los efectos del etil-mercurio y estudios farmacocinéticos en lactantes y niños. No

se sabe si los lactantes de menos de 2,5 kg de peso y los niños desnutridos son especialmente susceptibles a la toxicidad del tiomersal. Se están realizando estudios epidemiológicos sobre esta cuestión. Se está prestando especial atención a la forma de evaluar la predisposición de los lactantes malnutridos y de menos de 2,5 kg a la toxicidad del tiomersal.

Seguridad del ADN celular residual presente en las vacunas

Los posibles riesgos de la contaminación de las vacunas con ADN celular residual, debida al proceso de producción, son teóricamente dos: 1) la transmisión de virus latentes y otros agentes, y 2) la incorporación de ADN celular al material genético del huésped. Estos problemas de seguridad teóricos deben ser examinados en las decisiones científicas que sustentan la homologación de vacunas producidas en nuevos sustratos celulares. El GACVS tomó nota de que la OMS va a constituir un grupo de trabajo para examinar las especificaciones internacionales relativas a la cantidad de ADN celular residual presente en las vacunas fabricadas a partir de nuevos sustratos celulares. El Comité aceptó actuar como órgano de referencia para las cuestiones de seguridad estudiadas por este grupo de trabajo.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

Las repercusiones de la aparición de ciertas encefalopatías espongiformes transmisibles sobre la seguridad de las vacunas han captado la atención del Comité desde hace varios años. En algunas vacunas se utilizan como excipientes productos de origen animal, como la gelatina. Aunque es evidente que, para el hombre, el principal riesgo de exposición a las encefalopatías espongiformes transmisibles, tales como la encefalopatía espongiforme bovina, es alimentario y que el riesgo relacionado con las vacunas es teórico, la OMS ha recopilado directrices de reglamentación sobre medidas de precaución. En esas directrices se definen categorías de infectividad de los tejidos y se esbozan estrategias de gestión de riesgos, aplicables no solamente a las vacunas, sino también a los productos sanguíneos y farmacéuticos. El GACVS constata varias novedades. Los aspectos positivos son los siguientes: 1) la mortalidad anual debida a la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob está disminuyendo en el Reino Unido —el país más afectado por esta enfermedad—; 2) la disponibilidad de las preparaciones de referencia de la OMS ha permitido evidenciar un aumento de la sensibilidad de los métodos diagnósticos de laboratorio, aunque todavía queda mucho por hacer; y 3) hay datos que indican que los procedimientos actuales de fabricación de la gelatina disminuyen en varios logaritmos la carga infecciosa de la proteína priónica asociada con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (PrP^{TSE}) añadida al material de partida. Por otra parte, el GACVS también ha sido informado de que: 1) la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se puede transmitir por transfusión sanguínea; 2) la predisposición a esta enfermedad no se limita a los genotipos PRNP homocigóticos para la metionina; 3) las personas con genotipos heterocigóticos, que constituyen la mayoría de la población, pueden ser portadores asintomáticos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; y 4) recientemente se ha detectado la transmisión de PrP^{TSE} por el tejido muscular de algunos animales y, tras la detección de PrP^{TSE} en una cabra, se ha planteado la cuestión de la propagación de las encefalopatías espongiformes transmisibles a través de la infección de pequeños rumiantes. Debido a esto, es preciso actualizar algunos aspectos de las directrices de la OMS, pero no, por el momento, las medidas relativas a las vacunas. El GACVS observó la gran importancia de crear sistemas de vigilancia en los países en desarrollo y en todos los lugares donde la encefalopatía espongiforme bovina existe indudablemente, pero no se diagnostica ni se notifica. El GACVS va a seguir vigilando e informando de la evolución de la situación.

Riesgo de las vacunas producidas en levaduras

La contaminación de las vacunas con antígenos de levaduras conlleva un riesgo teórico de mimetismo molecular entre los péptidos de las levaduras y proteínas de la mielina humana que podría activar los linfocitos T, con la consiguiente reacción cruzada con las proteínas de la mielina. En el pasado, se sugirió que esto podía inducir reactividad en los pacientes con esclerosis múltiple. No obstante, en el caso de la vacuna contra la hepatitis B, por ejemplo, el contenido proteico proveniente de las levaduras es inferior al 1% y no hay inmunogenicidad detectable. El GACVS considera que es preciso examinar con cuidado la cuestión del mimetismo molecular, pues hay pocos ejemplos de verdadero mimetismo en enfermedades humanas, serían necesarias grandes cantidades de levaduras y de adyuvantes para originar una reacción y, en general, la significación de los estudios de unión de antígenos leucocíticos de histocompatibilidad (HLA) es incierta. Todos los seres humanos están expuestos a las levaduras presentes en el medio ambiente y poseen anticuerpos contra los antígenos de las levaduras. En ausencia de signos precisos, existen actualmente pocas razones para alimentar estas preocupaciones de carácter teórico. Los datos que sugieren una estimulación inmunitaria inducida por levaduras consecutiva a la contaminación de las vacunas no son convincentes.

Seguridad de las vacunas hexavalentes

En el año 2000, se homologaron e introdujeron en Europa dos vacunas combinadas hexavalentes contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (*Bordetella pertussis*, acelular), la enfermedad por *Haemophilus influenzae* de tipo b, la poliomielitis y la hepatitis B (DTPa-Hib-IPV-HBV). Estas vacunas permitieron aumentar sensiblemente la protección vacunal de los lactantes contra la hepatitis B en Alemania, Austria, Italia y Suiza. A finales del mismo año, la descripción, en el sur de Alemania, de un conglomerado de tres casos de muerte súbita del lactante estrechamente asociados con la administración de una vacuna hexavalente suscitó inquietud. Las autoridades alemanas y europeas responsables del registro de la vacunas, organizaron varias reuniones de expertos para estudiar los datos disponibles sobre todos los casos identificados de muerte súbita del lactante tras la administración de cada una de las dos vacunas hexavalentes. Se realizó un análisis retrospectivo de datos provenientes de diversas fuentes para comparar el número de casos esperados y de casos observados de muerte súbita posterior a la administración de vacunas hexavalentes, en un período de tres años. Este análisis permitió concluir que no había ninguna asociación entre la muerte súbita del lactante y la administración de vacunas hexavalentes durante el primer año de vida. No obstante, el número de casos observados en las 48 horas siguientes a la administración de una dosis de refuerzo de una de las marcas de vacunas hexavalentes (3 casos) sobrepasó el número de casos esperados (0-1) en 700 000 niños revacunados durante el período de tres años analizado. Por consiguiente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos concluyó, en diciembre de 2003, que la asociación temporal descrita podía constituir un argumento en contra de esta vacuna hexavalente, a pesar de la insuficiencia de los datos y de los métodos utilizados para calcular el número de casos esperados. El CPMP no encontró ninguna causa biológica plausible de tal asociación y recomendó realizar más estudios para determinar si existe o no un riesgo.

Se presentó al GACVS un análisis retrospectivo de los casos esperados y observados de muerte súbita del lactante asociados a la inmunización con vacunas hexavalentes, acompañado de informaciones adicionales. Basándose en el conjunto de datos disponibles, el GACVS concluyó que no hay pruebas de una asociación causal entre la administración de vacunas hexavalentes y la muerte súbita del lactante. En respuesta al eventual signo negativo registrado durante el segundo año de vida, el Comité incita a realizar estudios diseñados para proporcionar pruebas más convincentes sobre la presencia o la ausencia de asociación. El GACVS fue informado de que se está realizando actualmente en Italia un análisis retrospectivo de la posible asociación entre la muerte en los dos primeros años de vida y la vacunación. El Comité examinará los resultados de este estudio en su próxima reunión, a mediados de 2005.

Fiebre amarilla

El GACVS ha examinado anteriormente la seguridad de las vacunas antiamarílicas, con especial referencia a las formas viscerotrópicas de la enfermedad y a otros acontecimientos adversos graves.³ Desde 1996 hasta la fecha se han notificado en el mundo 23 casos confirmados o probables de enfermedad viscerotrópica posterior a la administración de la vacuna antiamarílica 17D. En total, 14 de los 23 casos (61%) fueron mortales. Todos los casos se produjeron después de la primera vacunación. Las estimaciones recientes del riesgo de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación antiamarílica concuerdan con las estimaciones realizadas anteriormente en los Estados Unidos y oscilan entre 0,04 y 3 casos por millón de dosis vacunales. El riesgo es mayor en los individuos mayores de 60 años. Las enfermedades del timo constituyen un posible factor de riesgo independiente; en cuatro de los 23 casos conocidos (17 %) había antecedentes de enfermedad tímica. No obstante, se ignora cuáles son los otros factores de riesgo de la forma viscerotrópica de la enfermedad debido a su baja incidencia. El GACVS reitera la recomendación de limitar esta vacunación a los viajeros que presentan un riesgo real de exposición a la fiebre amarilla. Además, los vacunadores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la vacunación de los viajeros de edad y solicitar sistemáticamente información sobre eventuales antecedentes de enfermedad del timo, cualquiera que sea la edad de la persona. Cuando existan dichos antecedentes es preciso considerar medidas alternativas de prevención.

Proyecto Red de Seguridad Vacunal

El proyecto Red de Seguridad Vacunal se lanzó en agosto de 2003 para responder a las informaciones parciales o engañosas difundidas en Internet sobre la seguridad de las vacunas. En el ámbito de este proyecto, el GACVS investigó y aprobó una serie de criterios que fijan las prácticas adecuadas en materia de información en las páginas web que tratan estas cuestiones. Desde que se definieron esos criterios, la OMS ha evaluado diversos sitios web que proporcionan información sobre la seguridad de las vacunas, para determinar si satisfacen los requisitos de «credibilidad» y «contenido». La lista de los sitios que cumplen dichos criterios puede consultarse en el sitio web de la OMS sobre Seguridad de la inmunización. La prioridad de este proyecto durante los próximos meses será extender la red a una amplia variedad de sitios en otras lenguas distintas del inglés, así

como a sitios situados en las diferentes regiones del mundo.

Modo de funcionamiento del comité

El modo de funcionamiento del GACVS, el alcance de su trabajo y sus decisiones, recomendaciones y acciones recientes se han publicado en el último número de *American Journal of Public Health*.⁴

¹*Weekly Epidemiological Record - Relevé épidémiologique hebdomadaire* N° 41, 1999, págs. 337-8.

² El GACVS invitó a otros expertos para que presentasen datos y participasen en los debates sobre el tiomersal, la seguridad del ADN celular residual presente en las vacunas, las encefalopatías espongiformes transmisibles, el riesgo de las vacunas producidas en levaduras y la seguridad de las vacunas hexavalentes.

³*Weekly Epidemiological Record - Relevé épidémiologique hebdomadaire* N.º 3, 2004, 3, págs. 16-20.

⁴A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:1926–1931.