
COMUNICACIÓN FINAL DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OPS/OMS) SOBRE

INVESTIGACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES EN PERÚ POSTERIORES A LA VACUNACIÓN CON VACUNA ANTIAMARÍLICA ELABORADA POR BIO-MANGUINHOS, BRASIL

Fecha de emisión: 21 de marzo de 2008

Esta comunicación de la OPS/OMS proporciona los resultados de la investigación de eventos adversos graves que ocurrieron en octubre de 2007 después de la administración de la vacuna antiamarílica (sub-cepa 17DD) elaborada por Bio-Manguinhos, Brasil.

Una comunicación anterior de la OPS/OMS sobre los eventos notificados se emitió el 2 de noviembre de 2007 y recomendó la suspensión temporal de lotes específicos de la vacuna.¹

Antecedentes

Desde noviembre de 2007 a marzo del 2008, la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) apoyaron al Ministerio de Salud de Perú en la investigación de eventos adversos graves, incluidas cuatro defunciones, que ocurrieron durante una campaña de vacunación contra la fiebre amarilla del 23 septiembre al 6 de octubre de 2007 en la Región de Ica, al sur de Lima. Los cuatro casos fatales ocurrieron en personas de 23 a 79 años de edad que habían sido vacunadas con un único lote de vacuna (05OVFA121Z), entre aproximadamente 42.742 personas vacunadas con el lote especificado. Otras 20.432 personas se vacunaron en Ica con un lote diferente (05OVFA123Z); sin embargo, no se notificaron defunciones en este grupo.

El 2 de noviembre de 2007, la OPS/OMS emitió una comunicación para alertar a la comunidad mundial de salud pública sobre la ocurrencia de estos casos y describir la investigación planificada para determinar la potencial relación causal con la vacuna antiamarílica. Estos casos constituyeron la primera notificación de casos múltiples de enfermedad viscerotrópica vinculados al uso de un único lote de vacuna. En espera de los resultados de la investigación, la OPS/OMS recomendó la suspensión temporal del lote y lotes relacionados de la vacuna antiamarílica¹ de Bio-Manguinhos implicada en el evento. La investigación posterior, incluidos los análisis epidemiológicos, virológicos, moleculares y anatomopatológicos de los casos, así como los análisis de vacunas, fue apoyada también por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EUA (CDC) y se convocó un Grupo de Expertos para apoyar la investigación.

La enfermedad viscerotrópica aguda siguiente a la vacunación contra fiebre amarilla es una reacción adversa rara vez notificada pero potencialmente fatal que fue reconocida por primera vez en 2001. Hasta septiembre de 2007, 36 casos probables o confirmados de enfermedad viscerotrópica se habían notificado a nivel mundial después de la vacunación con ambas vacunas antiamarílicas 17DD y de sub-cepa 17D-204. La enfermedad se presenta habitualmente como una enfermedad similar a fiebre amarilla con insuficiencia multiorgánica y una aparición de síntomas en promedio 2 a 5 días después de recibir la vacuna antiamarílica. El riesgo calculado para la enfermedad viscerotrópica después de la vacunación antiamarílica es de aproximadamente 0.3-0.4 por 100.000 personas vacunadas en total, habiéndose documentado un riesgo mayor en las personas mayores de 60 años y en otros entornos/sub-poblaciones seleccionados.

¹ Lot 05OVFA121Z y lotes relacionados en producción, específicamente 05OVFA118Z, 05OVFA119Z, 05OVFA120Z, 05OVFA122Z, 05OVFA123Z, 05OVFA124Z, 05OVFA125Z, 05OVFA126Z.

Resultados de la investigación de casos

Se realizaron investigaciones epidemiológicas y virológicas de los eventos adversos notificados. Los datos del sistema de vigilancia de rutina de eventos adversos de Perú y la búsqueda retrospectiva de casos detectaron un total de 11 casos de eventos adversos graves (todos los 11 casos se detectaron mediante vigilancia regular y ningún evento adverso grave adicional se detectó mediante la búsqueda retrospectiva de casos). Los casos incluían los cuatro casos fatales (asociados con el lote 05OVFA121Z de vacuna antiamarílica de Bio-Manguinhos) y 1 caso sobreviviente, todos los cuales se presentaron como casos sospechosos de enfermedad viscerotrópica y se notificaron en la Región de Ica. Los otros cinco casos ocurrieron en otras regiones. El lote de vacuna usado en el quinto caso no fatal actualmente no se ha confirmado. Se determinó que un evento adverso notificado adicional (no fatal) de la Región de Ica no estaba relacionado con la vacunación.

Los cinco casos sospechosos de enfermedad viscerotrópica se presentaron con un cuadro clínico similar de fiebre, cefalea, malestar general, mialgia y diarrea en algunos, progresando rápidamente a shock distributivo e insuficiencia multiorgánica irreversible. La aparición de los síntomas varió desde menos de 24 horas a una semana posterior a la vacunación en cuatro casos (el intervalo de aparición en el quinto caso estaba poco claro).

El diagnóstico de laboratorio de estos cinco casos reveló una distribución tisular amplia del virus vacunal (afectando muchos órganos vitales), alta viremia, alta carga viral, y altos títulos de anticuerpos, compatibles con casos de enfermedad viscerotrópica notificados previamente. Se determinó que las secuencias genómicas del ARN viral de tres de los casos fatales eran consistentes con el virus de la vacuna del lote 05OVFA121Z. Es importante señalar que no había indicios de un cambio en el virus de la vacuna (una mutación o selección de una variante) que pudiese explicar estos casos.

Otros cinco casos de eventos adversos graves se identificaron en otras regiones (ninguno había recibido lote 05OVFA121Z y cada uno había recibido un lote de vacuna antiamarílica diferente), incluida la muerte de un lactante de 20 meses. Este caso fatal se investigó virológicamente sin encontrar evidencia de laboratorio de infección por el virus vacunal y la causa de muerte se determinó como anemia hemolítica.

La búsqueda de casos adicionales, como se señaló anteriormente, se basó en la revisión retrospectiva de más de 27.000 registros de hospitalizaciones, visitas de emergencia y defunciones en cinco provincias en la Región de Ica y no detectó ningún evento adverso grave adicional, por lo que se determinó que el sistema de vigilancia de eventos adversos era altamente sensible.

Análisis de la calidad de la vacuna

La vacuna antiamarílica producida por Bio-Manguinhos está precalificada por la OMS desde octubre de 2001 y es suministrada a través del Fondo Rotatorio de la OPS y por UNICEF a varios países para inmunización de rutina, campañas preventivas y de control de brotes y para la inmunización de los viajeros.

Un análisis de la calidad de la vacuna fue realizada por un equipo compuesto de expertos de la OPS/OMS y expertos independientes. Este incluyó un examen de los registros de fabricación de lotes, las buenas prácticas de manufactura y otros procesos de fabricación y control de calidad.

El análisis de la calidad de la vacuna reveló que el lote 05OVFA121Z y los lotes relacionados producidos de la misma suspensión viral estuvieron de acuerdo con las normas de calidad de la OMS para la producción de la vacuna antiamarílica. No se encontró evidencia de problemas de calidad o desviaciones de protocolo durante el proceso de producción de los lotes específicos de la vacuna antiamarílica de Bio-Manguinhos, o de la vacuna en general que explicaran los eventos adversos.

Conclusiones del Grupo de Expertos

La incidencia de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica en la Región de Ica en este evento es significativamente mayor (más de 20 veces) que lo observado anteriormente en otros entornos. Los cinco casos ocurrieron entre 63.174 personas vacunadas dando una tasa general de 7,9 por 100.000. Cálculos anteriores indicaron una incidencia general de aproximadamente 0.3-0.4 por 100.000 personas vacunadas. Se analizaron varias hipótesis para explicar la mayor tasa y todas se descartaron. Éstas incluían la posibilidad de que el lote de vacuna 05OVFA121Z contuviera un cambio genético responsable de una virulencia aumentada y factores del huésped posibles que pudieran haber contribuido a una mayor susceptibilidad en los casos.

La investigación mostró datos probatorios clínicos, virológicos y anatomopatológicos de enfermedad viscerotrópica confirmada en los 4 casos fatales y enfermedad viscerotrópica probable en 1 caso sobreviviente. La causa de muerte fue una infección extrema por virus vacunal 17DD, probablemente asociada con un síndrome grave de respuesta inmunitaria.

Las múltiples líneas de la investigación indicaron que no había ningún cambio en el virus de la vacuna que fuera la causa de la ocurrencia de estos casos. No pudo encontrarse evidencia que indicara que el lote de vacuna 05OVFA121Z tenía algo intrínsecamente problemático en ella para explicar la mayor frecuencia de enfermedad viscerotrópica en las personas que recibieron ese lote.

Todos los casos fatales tenían alguna afección de base o concurrente que tal vez pudo haber contribuido al desenlace fatal de los eventos adversos. No se descarta que otros factores de riesgo no identificados puedan haber contribuido a la mayor tasa de enfermedad viscerotrópica en esta Región.

Recomendaciones de la OPS/OMS

Todos los lotes afectados por la suspensión temporal de la OPS/OMS emitida el año pasado¹ tenían una fecha de vencimiento de a más tardar el 31 de diciembre de 2007. Se recalca que todos los lotes cumplían con las normas de calidad. No obstante, sobre la base de la expiración de esos lotes, la OPS/OMS recomienda enfáticamente que, en aquellos países donde existen reservas almacenadas, las reservas de los lotes especificados que se pusieron bajo suspensión temporal se desechen.

La vacunación con la vacuna 17D viva, atenuada sigue siendo la medida más eficaz para la prevención y el control de la fiebre amarilla. La OPS/OMS vuelve a enfatizar las actuales recomendaciones para la vacunación, en particular las contraindicaciones y precauciones para la vacunación, incluidas las evaluaciones de los grupos especiales con riesgo potencial para eventos adversos graves cuando sea apropiado, según se indica en el Documento de Posición de la OMS existente sobre la vacuna antiamarílica² y el informe de la reunión del Comité consultivo mundial sobre la seguridad de las vacunas celebrada el 2-3 de diciembre de 2004.³

Los trabajadores de salud deben preocuparse de asegurar que se considere cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación en todas las situaciones y que sólo se vacune a las personas que están verdaderamente en riesgo de exposición a la fiebre amarilla. Tales evaluaciones de riesgo-beneficio para decidir sobre las indicaciones para la vacunación deben considerarse apropiadamente en el contexto de las campañas de vacunación masiva y para la vacunación potencial de individuos (por ejemplo, para viajeros con factores de riesgo a zonas de alto riesgo de fiebre amarilla o para individuos en riesgo de exposición laboral a la infección por fiebre amarilla).

² Weekly Epidemiological Record, No 40, 2003, pp 349-359

³ Weekly Epidemiological Record, No 1, 2005, pp 3-7

La OPS/OMS recomienda además que todos los países usando la vacuna antiamarílica mejoren su capacidad para detectar e investigar apropiadamente los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

Para más información:

Punto focal de comunicación de la OPS: :

Sra. Sonia May-Schmidt, (CMDM): maysonia@paho.org; Tel.: 202-974 3036

Punto focal de la sede de la OMS:

Sra. Alison Brunier: bruniera@who.int; Tel: + 41 22 791 4468