

Seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano

Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11:347-52

Tras la aparición de dos casos de cuadros convulsivos en sendas niñas, acaecidos en la ciudad de Valencia los días 6 y 8 de febrero de 2009 tras recibir la segunda dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) de la marca Gardasil®, lote NH 52670, se pusieron en marcha acciones tanto de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cuyas conclusiones se exponen a continuación.

Oficina de Prensa de la Agencia Europea de Medicamentos. Londres 19 de febrero de 2009. Doc. Ref. [EMA/CHMP/103339/2009](#)

La Agencia Europea de Medicamentos recomienda proseguir la vacunación con Gardasil.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado la información disponible en los dos casos de estatus epiléptico con mioclonías (convulsiones prolongadas y pérdida de conciencia re-

currentes) notificados en España en dos adolescentes vacunadas con la vacuna contra el cáncer de cuello uterino Gardasil.

Basándose en los datos actualmente disponibles, el Comité de la Agencia para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) ha llegado a la conclusión de que es improbable que dichos casos estén relacionados con la vacunación con Gardasil y que los beneficios de Gardasil continúan siendo superiores a los riesgos. Por tanto, el comité recomienda proseguir la vacunación con Gardasil siguiendo los programas nacionales de vacunación de los estados miembros.

Las dos chicas fueron vacunadas con el mismo lote de Gardasil, se sintieron mal poco después de la vacunación y actualmente están mejorando. En la investigación de los dos casos, las autoridades sanitarias españolas, el 9 de febrero de 2009, suspendieron la vacunación con el lote de Gardasil implicado como medida de precaución. Inmediatamente después, las au-

toridades italianas suspendieron también la vacunación con el mismo lote. La distribución del lote entero fue paralizada el 10 de febrero de 2009.

El CHPM y su grupo de farmacovigilancia están investigando la situación a fondo. Se ha solicitado al laboratorio titular de la marca que proporcione un análisis completo del lote, así como una información completa de los efectos secundarios de la vacuna, la existencia de casos similares y las posibles conexiones de la vacunación con Gardasil con los casos observados en España. Una vez evaluados todos los datos disponibles, la CHPM determinará si es preciso tomar otras medidas.

Gardasil, de Sanofi Pasteur MSD, es una vacuna para la prevención del cáncer del cuello uterino y de otras enfermedades precancerosas causadas por el virus del papiloma humano. Está autorizado su uso en la Unión Europea desde septiembre de 2006. Desde su autorización han sido vacunadas con esta marca alrededor de tres millones de adolescentes.

El CHMP recomendó, como parte de su evaluación continua de los medicamentos, la puesta al día de la información sobre el producto Gardasil en enero de 2009, reforzando la información del síntoma (desmayo) como un efecto colateral de la vacunación con Gardasil, e indican-

do que este se acompaña a veces de movimientos tónico-clónicos que pueden parecer crisis convulsivas.

Esta opinión se ha remitido a la Comisión Europea para adoptar una decisión de más amplio alcance dentro de la Unión Europea (UE).

Notas:

1. El lote implicado se ha distribuido en Francia, Holanda, Italia y Alemania, sin haber sido usado aún en Alemania ni en Holanda.

2. La indicación aprobada para Gardasil en la UE es: "Gardasil es una vacuna para la prevención de las lesiones genitales (en cérvix, vulva y vagina) premalignas, del cáncer cervical y de las verrugas genitales externas (condilomas acuminados) relacionados causalmente con el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. La indicación se basa en la demostración de la eficacia de Gardasil en mujeres adultas de 16 a 26 años y en la demostración de una respuesta inmune en niñas de 9 a 15 años. La eficacia protectora en varones no ha sido evaluada. El uso de Gardasil debe seguir las recomendaciones oficiales.

3. La misma vacuna ha sido también comercializada en la UE como Silgard®.

4. Esta nota de prensa, junto a otra información de la labor de la EMEA se puede encontrar en la página web de la EMEA: www.emea.europa.eu

**Ministerio de Sanidad y Política Social.
Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios. Comunicación
sobre riesgos de medicamentos para
profesionales sanitarios. Ref: 2009/06.
23 de abril de 2009. Seguridad de las
vacunas frente al virus del papiloma
humano: conclusiones del comité
de expertos**

Tal como se informó a través de las notas 2009/02 y 2009/04, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha estado evaluando de forma exhaustiva la calidad y la seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH), en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la red de agencias de los estados miembros de la UE.

La citada evaluación incluía la revisión de todos los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, la de todos aquellos registrados en la base de datos europea, y en especial, la de los dos que ocurrieron en Valencia tras la administración de la segunda dosis de dicha vacuna, con una proximidad geográfica y temporal muy estrecha. La notificación de estos casos determinó que el Ministerio de Sanidad y Consumo ordenara, como medida de precaución, la suspensión de la administración, distribución y dispensación

del lote al que pertenecían las vacunas administradas.

Para la evaluación de estos casos, la AEMPS constituyó un comité formado por expertos en las diversas áreas consideradas de relevancia (neurología, neuropsiquiatría, inmunología, virología, epidemiología, salud pública, farmacovigilancia y evaluación de calidad de vacunas). Asimismo, el comité contó con asesores en áreas específicas. El comité de expertos celebró tres reuniones, los días 12 de marzo, 30 de marzo y 16 de abril de 2009. A todas las reuniones asistieron los miembros del equipo médico que había atendido a las pacientes, donde informaron de la situación clínica y de su evolución.

Finalizado el trabajo de dicho comité, la AEMPS hace públicas sus conclusiones al considerarlas de interés general, y en particular para los profesionales sanitarios:

El comité ha examinado los datos de todos los casos comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia y a la base de datos europea, en los que aparece el término "convulsiones" tras la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano. De manera especial, el comité examinó en profundidad los casos de las adolescentes de Valencia que fueron objeto de la alerta, incluyendo los distintos informes médicos emitidos y todas

las pruebas practicadas. Se discutió ampliamente toda la información con el equipo médico que atendió a las adolescentes. Junto a estos casos, el comité también examinó exhaustivamente los datos y las pruebas del caso notificado en las Islas Baleares.

Las conclusiones a las que ha llegado el comité son las siguientes:

- Las características clínicas y la ausencia de signos eléctricos, de neuroimagen y analíticos indican que los episodios paroxísticos que presentaron las adolescentes de Valencia no se corresponden con una enfermedad o lesión neurológica, cardiológica o sistémica. La misma valoración cabe hacer de los episodios de la adolescente de las Islas Baleares.
- La estrecha relación temporal con la vacunación en los dos casos de Valencia indica que la administración de la vacuna pudo actuar como un precipitante del cuadro clínico, pero no se ha encontrado ninguna prueba que apoye una relación biológica con la vacuna.
- La AEMPS y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) descartan que el lote de la vacuna administrado a las adolescentes de Valencia presente defectos de calidad, lo

cual, a su vez, es coherente con el hecho epidemiológico de que no se hayan detectado ni en España ni en la Unión Europea casos con un patrón clínico similar a los dos de Valencia, a pesar de haberse distribuido decenas de miles de dosis del mismo lote.

- Los equipos médicos del Hospital Clínico de Valencia y del Hospital Son Dureta actuaron, en todo momento, de forma correcta.

A la luz de la valoración hecha por el comité de expertos, así como de la exhaustiva revisión realizada por la AEMPS y el resto de agencias europeas respecto a todos los casos de convulsiones notificados, se considera necesario informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

1. La administración de las vacunas frente al VPH se puede asociar a síncope y como consecuencia del cual pueden ocurrir movimientos musculares que semejan convulsiones. Se aconseja, por tanto, que se extreme la precaución para evitar dichos síncope o las caídas derivadas del mismo. De acuerdo con un estudio realizado por el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América¹ no hay diferencia en la incidencia de síncope entre las vacunas frente al VPH y otras vacunas que se administran en la adolescencia.

2. Aunque se han notificado casos de convulsiones tanto en España como en otros países tras la administración de las vacunas frente al VPH, el análisis que se ha hecho de los mismos no sugiere que las vacunas incrementen el riesgo. En la misma línea apunta el estudio mencionado anteriormente¹, donde se muestra que la incidencia de “convulsiones” que ocurren después de haber administrado las vacunas frente al VPH no es estadísticamente diferente de la incidencia que presentan otras vacunas que se administran también en la adolescencia.

3. De acuerdo con la valoración del comité de expertos, la AEMPS concluye que, tanto en los dos casos notificados en Valencia como en el caso notificado en Baleares, la ausencia de una base biológica que explique la posible asociación entre los trastornos paroxísticos presentados y las vacunas, hace muy improbable que dichos cuadros puedan considerarse como reacciones adversas a las mismas.

4. De acuerdo con todos los análisis realizados, tanto la AEMPS como la EMEA confirman que el lote de vacuna involucrado no presenta ningún defecto de calidad.

5. La AEMPS concluye, finalmente, que la relación beneficio-riesgo de las vacunas frente al VPH no ha sufrido variación y sigue siendo favorable.

La AEMPS, en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos y la red de agencias europeas, continuará realizando una exhaustiva revisión de toda la información disponible sobre la seguridad de las vacunas frente al VPH y mantendrá informados a los profesionales sanitarios y usuarios de cualquier novedad que se juzgue relevante para la salud pública.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas, incluidas las que se ocasionen por un error de medicación, al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Firmado: Emilio Vargas Castrillón. Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano.

Anexo: composición del comité de expertos y asesores

Comité de expertos

- Francisco José de Abajo. Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. AEMPS (Presidente).
- Jaime Campos Castelló. Jefe de Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- Antonio Gil-Nagel. Neurólogo, Especialista en Epilepsia. Hospital Ruber Internacional de Madrid.

- Emilio Gómez de la Concha. Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
 - Fernando de Ory. Virólogo. Investigador titular de OPIS. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
 - Luis Pintor. Psiquiatra Especialista Senior. Coordinador de la Unidad de Psiquiatría Enlace Hospitalaria. Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico de Barcelona.
 - Francisco Salmerón. Jefe de la División de Productos Biológicos y Biotecnología. AEMPS.
 - Isabel Pachón. Jefa de Área de la Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo.
 - Hermelinda Vanaclocha. Jefa del Área de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Comunidad Valenciana.
 - Secretaría Técnica: María Félix García. Jefa de Sección de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Comité de Seguridad de Medicamentos. AEMPS.
- ### Asesores
- Miguel Ángel Maciá. Jefe de Servicio de Evaluación y Gestión de Riesgos. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. AEMPS. Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA.
 - Leopoldo López. Jefe de Servicio de Neurofisiología. Hospital Clínico de Valencia.
 - José Antonio Lluch Rodrigo. Jefe de Servicio de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad Valenciana.
 - M.^a Ángeles Ruiz Gómez. Neuropediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca.
 - Francesc Xavier Sanmartí. Jefe de la División de Neurofisiología. Unidad de Epilepsia Pediátrica. Departamento de Neurología. Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona.
 - Julio Muelas. Jefe de Servicio de Ordenación y Control del Medicamento. Dirección General de Farmacia. Comunidad Valenciana.

Bibliografía

1. Gee J, Naleway A, Shui I. Vaccine Safety Datalink Project: monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4).

Disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/mtg-oct08/14-5-hpv.pdf> y <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-oct08.pdf>