

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2004/11
28 de Octubre de 2004

NOTA INFORMATIVA

FALLO MULTI-ORGÁNICO Y VACUNA DE FIEBRE AMARILLA

En relación con el caso de fallo multi-orgánico asociado a la vacuna STAMARIL PASTEUR (lote X5424-3) ocurrido en fechas recientes y que tuvo como resultado la muerte de la paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de haber examinado la información clínica correspondiente, así como la relativa a la calidad del producto, desea informar de lo siguiente:

1. El cuadro de fallo multiorgánico asociado a la vacuna de la fiebre amarilla, actualmente conocido como Enfermedad Viscerotrópica Asociada a la Vacuna de Fiebre Amarilla (en inglés YEL-AVD), es una eventualidad excepcional descrita para dicha vacuna desde hace varios años e incluida en la ficha técnica del producto en los países donde esta vacuna está autorizada. En la literatura científica vienen describiéndose cuadros de este tipo desde 1996. En 2001, la revista *Lancet* publicó tres artículos en los que los autores describían 4 casos ocurridos en Estados Unidos, 2 casos ocurridos en Brasil y 1 caso ocurrido en Australia, todos los cuales menos uno tuvieron un resultado mortal¹⁻³. Los cuadros descritos tenían signos similares, tanto clínicos como histopatológicos, a la fiebre amarilla adquirida de forma natural; en algunos de ellos el virus se pudo aislar de diversos líquidos y muestras de tejidos y se identificó como virus 17D procedente de la vacuna. En todos ellos se descartaron otras posibles causas. En el año 2002 el CDC (*Centres for Disease Control and Prevention*) norteamericano revisó la situación concerniente a la YEL-AVD y declaraba la existencia de 12 casos, entre ellos 6 procedentes de EE.UU., notificados en todo el mundo. Asimismo, indicaba que la evidencia disponible sugería que la YEL-AND se debería a una "respuesta aberrante del huésped a la cepa de la vacuna más a que a una conversión del virus de la vacuna al tipo salvaje"⁴. En cualquier caso, recomendaba el mantenimiento de la vigilancia y la selección adecuada de los candidatos a recibir la vacuna (solo para aquellos que viajen a áreas con



actividad en fiebre amarilla o bien con historia de transmisión endémica)⁴. En ningún momento el CDC atribuyó este problema a defectos de fabricación y no consta en la AEMPS que se haya producido inmovilización o retirada de lotes como consecuencia de estos casos. En un estudio reciente se estimaba un riesgo de muerte asociada a la vacuna 17DD en Brasil, donde hay áreas endémicas de fiebre amarilla, de 0,04 a 2,1 casos por millón de dosis administradas⁵.

2. El hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva ha remitido muestras de suero y de diversos tejidos de la paciente al Centro Nacional de Microbiología del ISCIII para tratar de aislar el virus de fiebre amarilla, lo cual confirmaría la relación con la vacuna.
3. El laboratorio Aventis Pasteur MSD, titular de la vacuna STAMARIL PASTEUR, ha informado a la AEMPS que se han distribuido un total de 53.898 dosis del lote X5424, en 15 países. En España se ha distribuido 7.200 dosis. Por otra parte, el laboratorio ha indicado, que no tiene conocimiento de que se haya producido ninguna alerta o denuncia de ese lote en ningún otro país. Desde enero del 2002, hasta enero de 2004, en los informes periódicos de seguridad sólo se incluye un único caso de fallo multiorgánico, probablemente asociado a la vacunación, en EEUU. Durante el 2004, se ha comunicado un caso en Colombia con la vacuna 17DD de Brasil (diferente a la distribuida en Europa).
4. La AEMPS ha examinado la información referente al proceso de producción del lote, de la semilla de trabajo, de los cosechados y del bulk final. Todos los datos de producción y control están dentro de las especificaciones. El lote X5424/3 ha sido controlado adicionalmente por el Laboratorio oficial de control de Francia. Este Laboratorio ha emitido un Certificado de Liberación de Lote (*EC/EEA Official Control Authority batch release certificate*) lo que garantiza que la calidad del lote se ajusta a las especificaciones de la Farmacopea Europea y a las establecidas en la Autorización de Comercialización.
5. Se conoce la distribución del lote X5424/3 en varios países, con un nivel de desarrollo suficiente (incluidos varios europeos) que hubieran podido detectar problemas si estos hubieran ocurrido.

Por todo lo anterior, no se observa ninguna evidencia que indique que pueda haber un problema de fabricación en el lote que haga recomendable la adopción de medidas cautelares. La YEL-AVD es un hecho desgraciado que tiene su origen, según los expertos, en una susceptibilidad individual, muy excepcional e imposible



de predecir en el momento actual. La utilidad de la vacuna nadie la pone en cuestión y todos los países la siguen recomendando, a pesar de estas reacciones adversas graves pero muy raras, cuando se viaje a áreas de alto riesgo para fiebre amarilla. La información sobre estos riesgos, no obstante, debe ser conocida por los sujetos que vayan a recibir la vacunación.

Referencias:

1. Martin M et al. Fever and multisystemic organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. Lancet 2001; 358: 98-104.
2. Vasconcelos PF, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001; 358: 91-97
3. Chan RC et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. Lancet 2001; 358: 121-122.
4. Anónimo. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination – United States, 2001-2002. MMWR 2002; 51(44):989-993.
5. Struchiner CJ et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. Epidemiol Infect 2004; 132: 939-946.

LA DIRECTORA

Mª del Val Díez Rodríguez