

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

La vacuna cuádruple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela) podría duplicar la incidencia de convulsiones febriles en comparación con la administración separada de las vacunas triple vírica y varicela

García Vera C¹, Aizpurua Galdeano P²

¹CS Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza (España).

²ABS 7 La Salut Badalona. Badalona (España).

Correspondencia: César García Vera, cgarciavera@gmail.com

Palabras clave en inglés: adverse effects; chickenpox vaccine: adverse effects; measles-mumps-rubella vaccine: adverse effects; seizures, febrile; infant.

Palabras clave en español: efectos adversos; vacuna contra la varicela: efectos adversos; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola: efectos adversos; convulsiones febriles; lactante.

Fecha de recepción: 13 de octubre de 2010 • Fecha de aceptación: 24 de octubre de 2010

Fecha de publicación en Internet: 21 de octubre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:80.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Vera C, Aizpurua Galdeano P. La vacuna cuádruple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela) podría duplicar la incidencia de convulsiones febriles en comparación con la administración separada de las vacunas triple vírica y varicela. Evid Pediatr. 2010;6:82.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;4:82>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

La vacuna cuádruple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela) podría duplicar la incidencia de convulsiones febriles en comparación con la administración separada de las vacunas triple vírica y varicela

García Vera C¹, Aizpurua Galdeano P²

¹CS Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza (España).

²ABS 7 La Salut Badalona. Badalona (España).

Correspondencia: César García Vera, cgarciavera@gmail.com

Referencia bibliográfica: Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:e1-8.

Resumen

Conclusiones de los autores: la vacunación frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP) aumenta el riesgo de presentar fiebre y convulsiones febriles a los 7-10 días de la vacunación. Este riesgo, conocido previamente, se incrementa ahora con la administración de la vacuna cuádruple frente a SRP y varicela (V), produciéndose un caso adicional de convulsión febril por cada 2300 dosis.

Conclusiones de los revisores: confirmando los datos de seguridad previos a la comercialización, esta investigación, con los datos de casi medio millón de niños, aporta datos muy sugestivos de que la nueva vacuna SRPV incrementa el riesgo de convulsiones febriles postvacunales en los días 7 a 10 tras la vacunación, y lo calcula en 1 caso por cada 2300 dosis, si se compara con la fórmula SRP + V por separado. Los pediatras deben conocer este riesgo a la hora de recomendar o no esta vacuna.

Palabras clave: efectos adversos; vacuna contra la varicela: efectos adversos; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola: efectos adversos; convulsiones febriles; lactante.

Measles-Mumps-Rubella-Varicella combination vaccine could double the risk of febrile seizures compared to separate Measles-Mumps-Rubella and Varicella vaccines

Abstract

Authors' conclusions: among 12-23-month-olds receiving their first dose of Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccine, the risk of fever and febrile seizures are elevated 7 to 10 days after vaccination. This already known risk increases with the Measles-Mumps-Rubella-Varicella (MMRV) vaccine, resulting in 1 additional febrile seizure for every 2,300 doses of this vaccine.

Reviewers' commentary: this study, involving nearly half a million children, provides results that confirm prelicensure safety data about the increasing risk of febrile seizures 7 to 10 days after vaccination with the new MMRV vaccine, compared to separate MMR and Varicella vaccines. This risk is estimated to be 1 per 2,300 doses of the new vaccine. Paediatricians should be aware of this risk when recommending or not recommending this vaccine.

Palabras clave: adverse effects; chickenpox vaccine: adverse effects; measles-mumps-rubella vaccine: adverse effects; seizures, febrile; infant.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar el riesgo de presentar una convulsión febril tras la administración de la vacuna frente a sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (SRPV) y compararlo con el de la administración por separado de las vacunas triple vírica (SRP) y varicela.

Diseño: estudio de cohortes retrospectivo basado en la revisión y fusión de registros informatizados del proyecto Vaccine Safety Datalink (VSD), desde el año 2000 hasta el 2008. Este proyecto, promovido por los Centers for Disease Control and Prevention¹, relaciona grandes bases de datos diferentes que contienen información sobre vacunaciones, consultas médicas,

hospitalizaciones y datos demográficos de ocho aseguradoras médicas de Estados Unidos (EE. UU.).

Emplazamiento: comunitario. Estudio poblacional realizado en EE. UU.

Población de estudio: niños de 12 a 23 meses, cubiertos por siete de las ocho aseguradoras participantes en el programa VSD, que recibieron la primera dosis de vacuna frente a SRPV (83 107 niños) o las vacunas frente a SRP y varicela por separado (376 354 niños).

Evaluación del factor de riesgo: administración de la vacuna frente a SRPV en una sola vacuna cuádruple, o por separado como SRP + varicela.

Medición del resultado: la variable de resultado principal fue la aparición de convulsiones febriles en el periodo de exposición (definido como 42 días después de la fecha de vacunación). También se estudiaron los episodios febriles sin convulsión. Se tuvieron en cuenta diferentes periodos ventana: 0-4 días, 5-6 días, 7-10 días, 11-12 días, 13-30 días y 31-42 días. Se revisaron las bases de datos para detectar todas las visitas realizadas en un servicio de urgencias o en el hospital por fiebre o convulsiones. Dichos diagnósticos se intentaron confirmar mediante la revisión de las historias clínicas. Documentalistas entrenados, enmascarados respecto al estudio y a las vacunas administradas a los niños, realizaron la búsqueda en las bases de datos y las historias clínicas.

Resultados principales: las convulsiones febriles y los episodios febriles se concentraron en el periodo comprendido entre los 7 y los 10 días tras la vacunación con vacunas frente a SRPV y SRP, pero no frente a la vacuna de la varicela. El riesgo relativo (RR) de presentar una convulsión febril en el periodo de 7 a 10 días tras la administración de la vacuna cuádruple SRPV, en comparación con la administración de las vacunas triple vírica y varicela separadas, fue de 1,98 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,43 a 2,73). El exceso de riesgo de presentar una convulsión febril con la vacuna cuádruple en dicho periodo respecto a las vacunas separadas fue de 4,3 casos por cada 10 000 dosis.

Conclusión: la vacunación frente al SRP aumenta el riesgo de presentar fiebre y convulsiones febriles a los 7-10 días de la vacunación. Este riesgo, ya conocido, se incrementa con la administración de la vacuna cuádruple frente a SRPV, pues se produce un caso adicional de convulsión febril por cada 2300 dosis.

Conflicto de intereses: los doctores Klein y Baxter informan haber recibido ayudas a la investigación de Merck & Co., Novartis, GlaxoSmithKline, Wyeth y Sanofi-Pasteur. Ninguno para el resto de los autores.

Fuente de financiación: Centers for Disease Control and Prevention a través del contrato de los Vaccine Safety Datalink con America's Health Insurance Plans.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: para facilitar el cumplimiento de los calendarios vacunales, cada vez más complejos, se intenta combinar vacunas para poder reducir el número de inyecciones. Por este motivo, se elaboró un preparado que añadía la cepa Oka/Merck de varicela a la clásica vacuna atenuada triple viral (SRP). Esta nueva vacuna fue autorizada en el año 2005 en EE. UU. y en 2006 en Europa. En los calendarios vacunales mundiales, en este momento y según datos de la OMS (http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm), solo está incluida en Alemania, Luxemburgo e Israel. La vacuna ya demostró su inmunogenicidad² pero, tras detectar un incremento de la aparición de convulsiones febriles entre 7 y 10 días después de su administración en comparación con los datos previos, el VSD planteó este amplio estudio de campo.

Validez o rigor científico: aunque los datos no proceden de una selección aleatoria de pacientes, al tratarse de un estudio de cohortes retrospectivo sobre los registros de más de medio millón de niños incluidos en la base de datos, los resultados pueden considerarse relevantes. La población podría extrapolarse a la de nuestro medio, aunque sería interesante conocer si la población infantil asegurada del estudio coincide con la población infantil general de EE. UU. y por qué no se incluyeron los datos de una de las ocho aseguradoras que participan en el VSD. Aumenta la rigurosidad del estudio que los investigadores que extraían los datos de las historias clínicas desconocieran el estado vacunal de los niños y los objetivos del estudio. Por el contrario, la definición del evento convulsión, convulsión aguda o convulsión febril, no se ha homogeneizado y se basa simplemente en la detección del diagnóstico clínico usando los códigos 345* (epilepsia) o 780.3* (convulsión) de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.ª revisión. Los autores reconocen que los periodos comparados no son iguales para los dos tipos de vacuna (de 2000 a 2008 para SRP + varicela y de 2006 a 2008 para SRPV) y esto podría causar sesgo, pero cuando analizan los dos últimos años los resultados son similares.

Importancia clínica: estudios previos ya habían establecido la asociación entre esta nueva vacuna y la presencia de convulsiones febriles tras la vacuna SRPV, de forma que en la ficha técnica de la vacuna autorizada para Europa en 2006 (ProQuad®, laboratorios Sanofi-Pasteur-MSD), ya se advierte una incidencia de episodios entre los días 5 y 12 tras la vacuna de 0,7 por cada 1000 niños de 12 a 23 meses vacunados con SRPV, frente a 0,3 por cada 1000 niños en aquellos que recibieron por separado SRP y varicela³. Con los datos preliminares que obtuvo el VSD, las recomendaciones previas sobre SRPV como vacuna de elección del Advisory Committee on Immunization Practices para EE. UU. en 2006 cambiaron en 2008, y ya no se recomendaba preferentemente SRPV frente a SRP y varicela separadas⁴. Ahora, con el resultado de una crisis febril adicional por cada 2300 dosis de SRPV cuando se utiliza esta vacuna en lugar de la opción SRP separada de varicela en la misma sesión, se sustenta la mayor asociación de la primera con las convulsiones febriles entre los días 7 y 10 tras la vacuna.

Aplicabilidad en la práctica clínica: si asumimos que los datos son aplicables a nuestros pacientes, se debería valorar la exclusión de esta formulación vacunal (SRPV) para determinados grupos de niños con predisposición a convulsiones (febriles o no), o con patología de base para quienes la convulsión supondría un riesgo de deterioro. Asimismo, se debería informar a los padres de niños sanos de este aumento del riesgo de convulsiones. No obstante, la única vacuna autorizada para Europa (ProQuad®), aunque está autorizada para su uso en nuestro país desde el 6 de abril de 2006, todavía no ha sido comercializada.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS, et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics*. 1997;99:765-73.
2. Ochoa Sangrador C, Orejón de Luna G. La vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela presenta una inmunogenicidad similar a las vacunas triple vírica y varicela administradas por separado, a expensas de un gran aumento de la carga de virus varicela atenuado en la vacuna tetravalente. *Evid Pediatr*. 2006; 2:3.
3. European Medicines Agency. Document Library. Ficha técnica Proquad [en línea] [consultado 3 de octubre de 2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf
4. Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:258-60.