



Artículo Valorado Críticamente

La vacuna tetravalente de sarampión-parotiditis-rubéola-varicela parece tener similar inmunogenicidad si se aplica sola o junto a una dosis de refuerzo de vacuna conjugada difteria-tétanos-pertusis acelular-hepatitis b-poliovirus inactivado-haemophilus influenzae tipo b en niños sanos de 12-23 meses

Juan Pablo Chalco Orrego. Pediatra libre. Correo electrónico: jpcho33@yahoo.com
Raúl Alberto Rojas Galarza. Unidad de Emergencia. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima (Perú). Correo electrónico: ralroga@yahoo.es
Carlos Alfonso Bada Mancilla. Servicio de Urgencias. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima (Perú). Correo electrónico: ifocar@yahoo.com

Términos clave en inglés: combined vaccines; vaccination; immunologic tests; safety

Términos clave en español: vacunas combinadas; vacunación; pruebas inmunológicas; seguridad

Fecha de recepción: 2 de noviembre de 2007
Fecha de aceptación: 11 de noviembre de 2007

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 97 doi: vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.10.htm

Cómo citar este artículo

Chalco Orrego JP, Rojas Galarza RA, Bada Mancilla CA. La vacuna tetravalente de sarampión-parotiditis-rubéola-varicela parece tener similar inmunogenicidad si se aplica sola o junto a una dosis de refuerzo de vacuna conjugada difteria-tétanos-pertusis acelular-hepatitis b-poliovirus inactivado-haemophilus influenzae tipo b en niños sanos de 12-23 meses. Evid Pediatr. 2007; 3: 97.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.10.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

La vacuna tetravalente de sarampión-parotiditis-rubéola-varicela parece tener similar inmunogenicidad si se aplica sola o junto a una dosis de refuerzo de vacuna conjugada difteria-tétanos-pertusis acelular-hepatitis b-poliovirus inactivado-haemophilus influenzae tipo b en niños sanos de 12-23 meses

Juan Pablo Chalco Orrego. Pediatra libre. Correo electrónico: jpcho33@yahoo.com Raúl Alberto Rojas Galarza. Unidad de Emergencia. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima (Perú). Correo electrónico: ralroga@yahoo.es Carlos Alfonso Bada Mancilla. Servicio de Urgencias. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima (Perú). Correo electrónico: ifocar@yahoo.com

Referencia bibliográfica: Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis b-inactivated poliovirus-haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr.* 2007;166:857-64

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna experimental sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (MMRV) cuando es co-administrada con una dosis de refuerzo de la vacuna frente a Difteria, Tétanos, Tosferina acelular, Hepatitis B, Poliomiélitis inactiva y Haemophilus influenzae tipo B (DTPa-HBV-IPV-HiB) en niños sanos de 12 a 23 meses.

Diseño: ensayo clínico randomizado controlado abierto.

Emplazamiento: veintitrés centros de Alemania.

Población de estudio: comprendió niños sanos entre 12 y 23 meses de edad, quienes recibieron vacunación inicial completa contra DTPa-HBV-IPV-HiB. Se excluyeron: niños con vacunación previa MMR y/o varicela; infección o exposición conocida a cualquiera de estas enfermedades dentro de los 30 días previos; vacunación de refuerzo DTPa-HBV-IPV-HiB; uso de cualquier droga o vacuna en investigación o no registrada, o uso de vacuna autorizada los 30 días previos y durante estudio; administración crónica de inmunosupresores o inmunomoduladoras desde los seis meses previos hasta la conclusión del estudio; administración de inmunoglobulinas y/o hemoderivados desde 30 días previos hasta la conclusión del estudio; uso crónico o planificado de salicilatos durante seis semanas después de la vacunación con MMRV; historia de enfermedad o reacciones alérgicas por cualquier componente de la vacuna; niños con temperatura rectal \geq a 38,0° o axilar/oral \geq a 37,5° en el momento de la vacunación y cohabitación en el hogar con recién nacidos, gestantes con historia negativa de varicela o personas con inmunodeficiencia.

Intervención: los participantes fueron randomizados a uno de tres grupos paralelos en una base 1:1:1 y recibieron: una dosis de MMRV coadministrada con la dosis de refuerzo de la vacuna DTPa-HBV-IPV-HiB, o una sola dosis de MMRV, o una dosis sola de refuerzo de DTPa-HBV-IPV-HiB.

Medición del resultado: la inmunogenicidad se evaluó el día 0 y 42 días después. Se midieron los títulos de anticuerpos contra sarampión, paperas, rubéola, difteria, tétanos, pertusis, hepatitis b, Hib, varicela y polio. Se

establecieron niveles de corte para cada uno y por encima de estos se consideraron seroprotectados/seropositivos. Se definió seroconversión a la aparición de anticuerpos postvacunación en quienes eran seronegativos antes de la vacunación. La seguridad se evaluó mediante el registro de síntomas locales y generales, dentro de los cuatro días postvacunación. Los síntomas generales fueron preguntados hasta el día 42. Los síntomas no previstos y los eventos adversos serios (EAS) fueron registrados. Se tomó en cuenta las tasas de seroconversión/seroprotección y las medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos calculados con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Si el IC 95% de las diferencias de los grupos para las tasas de seroconversión/seroprotección/seropositividad excluían el cero o si el IC 95% del coeficiente del MGT de los anticuerpos entre los grupos excluían el 1 se consideró indicativo de la existencia de diferencias entre los grupos. El análisis de seguridad se realizó en base a los porcentajes con sus IC 95% y con el test t de Student-Fisher de dos colas para comparar sus diferencias considerándose un nivel de significación bilateral de 0,05.

Resultados principales: de los 451 niños enrolados en el estudio, uno fue excluido quedando 150 en cada grupo para el estudio de seguridad. Para el estudio de inmunogenicidad se excluyeron 44 niños (16 en el grupo de co-administración, 13 en el grupo MMRV y 15 el grupo DTPa-HBV-IPV-HiB). No hubo diferencias en las tasas de seroconversión entre los grupos de co-administración y MMRV. La MGT de anticuerpos contra el sarampión fue más alta para el grupo MMRV que para el grupo de co-administración con un coeficiente de 0,78; IC 95%: 0,62-0,98, siendo los coeficientes de MGT de anticuerpos contra parotiditis, rubéola y varicela similares en estos dos grupos. No hubo diferencias en la respuesta inmune a las dosis de refuerzo entre los grupos de co-administración y el de DTPa-HBV-IPV-HiB tanto para las tasas de seroprotección como para el coeficiente de MGT de anticuerpos. La incidencia de síntomas locales fue similar en los grupos de co-administración y DTPa-HBV-IPV-HiB pero fue más alto en el grupo MMRV. La incidencia de fiebre de cualquier grado fue de 76,7%, (IC de 95%: 69,1-83,2) para el grupo de co-administración, 74,7% (IC de 95%: 66,9-81,4) para el grupo MMRV y de 48% (IC de 95%: 39,8-56,3) para el grupo DTPa-HBV-IPV-HiB siendo

esta última significativamente menor que los demás ($p < 0,01$). Hubo un participante con convulsión febril en el grupo MMRV. Se reportaron 11 EAS que requirieron hospitalización.

Conclusión: la vacuna experimental MMRV es inmunogénica y bien tolerada cuando se coadministra con la dosis de refuerzo DTPa-HBV-IPV/Hib en niños menores de dos años, siendo una alternativa potencial para mejorar la aceptación en aquellos países con este esquema de vacunación.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: GlaxoSmithKline Biologicals.

Comentario crítico:

Justificación: el desarrollo de vacunas combinadas y a su vez coadministradas con otras ya aprobadas permite hacer los esquemas de vacunación más simples y mejor aceptados y tolerados en la edad pediátrica¹ pudiendo incluso producirse una disminución de costes² debido a la posible reducción del número de visitas. En este contexto, estos estudios son interesantes para determinar si la administración simultánea de varias vacunas es igualmente inmunógena que la administración de cualquiera de ellas por separado.

Validez o rigor científico: en este artículo no consta la realización de la estimación a priori de un cálculo de tamaño muestral y se ha publicado que, en diseños de estudio establecidos para determinar la inmunogenicidad de vacunas combinadas^{3,4} éste debería alcanzar un número recomendable de entre 200 a 250 individuos por grupo para poder al menos alcanzar una potencia global de un 80%. Por otro lado, el tamaño muestral pequeño no permite evaluar la seguridad o los eventos adversos ni diferenciarlos entre los grupos ya que se requieren tamaños mas grandes que generalmente se alcanzan en la fase de post-marketing o estudios de fase (IV)^{4,5}. En cualquier caso, la poca potencia estadística de este estudio para la evaluación inmunogénica y el diseño no apropiado para la evaluación de seguridad constituyen limitaciones importantes que deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

Interés o pertinencia clínica: no existen trabajos aún que midan la eficacia en inmunogenicidad y la seguridad de la co-administración de la vacuna experimental MMRV y la dosis de refuerzo de la DTPa-HBV-IPV-Hib por lo que aporta la primera evidencia de su probable asociación futura.

Aplicabilidad en la práctica clínica: teniendo en cuenta los datos del presente estudio, en aquellos países en que ya esta aprobada la MMRV es aún pronto para establecer modificaciones en el calendario vacunal orientadas a combinar la tetravalente vírica con la DTPa-HVB-IPV-Hib. Son necesarios estudios mejor diseñados, que dispongan del suficiente poder estadístico y estudios posteriores de seguridad. Por este motivo, la MMRW debería ser, de

momento, administrada de forma aislada, a la espera de los resultados de estudios mejor diseñados.

Bibliografía:

- 1.- Vesikari T, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Gershon A. Increasing coverage and efficiency of measles, mumps, and rubella vaccine and introducing universal varicella vaccination in Europe: a role for the combined vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:632-8.
- 2.- Hammerschmidt T, Bisanz H, Wutzler P. Universal mass vaccination against varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose schedule: An economic analysis. *Vaccine.* 2007;25:7307-12.
- 3.- Horne AD, Lachenbruch PA, Getson PR, Hsu HS. Analysis of studies to evaluate immune response to combination vaccines. *Clin Infect Dis.* 2001;33:S306-11.
- 4.- US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: production, testing and clinical studies. Rockville, MD: 1997 [en línea][consultado : 2-XI-2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/combvacc.txt>
- 5.- Hudgens MG, Gilbert PB, Self SG. Endpoints in vaccine trials. *Stat Methods Med Res.* 2004; 13:89-114.