

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Las vacunas triple vírica y varicela no se asocian con un mayor riesgo de autismo o encefalopatía

Fernández Rodríguez MM¹, Aparicio Rodrigo M²

¹CS Potes. SERMAS. Madrid. España.

²CS Entrevías. SERMAS. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@gmail.com

Palabras clave en español: vacuna contra la varicela; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubeola; parotiditis; rubeola; sarampión; varicela; trastorno autístico; efectos adversos; niños.

Palabras clave en inglés: chickenpox vaccine; measles-mumps-rubella vaccine; mumps; measles; rubella; chickenpox; autistic disorder; child; adverse effects.

Fecha de recepción: 30 de enero de 2022 • Fecha de aceptación: 3 de marzo de 2022

Fecha de publicación del artículo: 16 de marzo de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:2.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fernández Rodríguez MM, Aparicio Rodrigo M. Las vacunas triple vírica y varicela no se asocian con un mayor riesgo de autismo o encefalopatía. Evid Pediatr. 2022;18:2.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:2>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

Las vacunas triple vírica y varicela no se asocian con un mayor riesgo de autismo o encefalopatía

Fernández Rodríguez MM¹, Aparicio Rodrigo M²

¹CS Potes. SERMAS. Madrid. España.

²CS Entrevías. SERMAS. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@gmail.com

Artículo original: Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD004407.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: esta revisión muestra que las vacunas del sarampión, rubeola, parotiditis y varicela son eficaces para prevenir la infección de los niños por estos virus sin evidencia de un mayor riesgo de autismo o encefalitis y con un pequeño riesgo de convulsiones febriles.

Comentario de los revisores: la revisión de la inmunización en la infancia con varicela y triple vírica demuestra que es una práctica efectiva y segura, asociada a efectos secundarios leves y con menos frecuencia que los que se producen con la infección natural. No se ha demostrado que la vacuna triple vírica se asocie a encefalopatía o autismo.

Palabras clave: vacuna contra la varicela; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubeola; parotiditis; rubeola; sarampión; varicela; trastorno autístico; efectos adversos; niños.

Measles, mumps, rubella and varicella vaccines are not associated with increased risk of autism or encephalopathy

Abstract

Authors' conclusions: This review shows that MMR, MMRV and MMR+V vaccines are effective in preventing the infection of children by measles, mumps, rubella and chickenpox, with no evidence of an increased risk of autism or encephalitis and a small risk of febrile seizure.

Reviewers' commentary: the review of childhood immunization with varicella and MMR shows that it is an effective and safe intervention, associated with mild side effects and less frequently than those occurring with natural infection. The MMR vaccine has not been shown to be associated with encephalopathy or autism.

Key words: chickenpox vaccine; measles-mumps-rubella vaccine; mumps; measles; rubella; chickenpox; autistic disorder; child; adverse effects.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la efectividad, la seguridad y los efectos adversos a corto y largo plazo de las vacunas contra el sarampión-rubeola-parotiditis (TV) y varicela (V) administradas de forma independiente, simultánea (TV+V) o como preparado tetravalente (TVV) en niños menores de 15 años.

Diseño: actualización de la revisión sistemática (RS) publicada en 2005 y actualizada en 2012.

Fuentes de datos: la búsqueda se realizó hasta el 2 de mayo de 2019 en CENTRAL, MEDLINE, Embase y las bases de registro de ensayos Clinical Trials y WHO OC-TRP. No se aplicaron restricciones por idioma. Se revisó la bibliografía de los artículos más relevantes y de las revisiones. En caso necesario se contactó con los autores para obtener datos no publicados, aunque sin éxito.

Selección de estudios: solo se incluyeron estudios con pacientes vacunados con ≤ 15 años. En estudios poblacionales solo se tomaron los datos de vacunados ≤ 15 años. La calidad metodológica de los estudios se evaluó si-

guiendo los criterios adaptados del manual de la Cochrane para RS. Se identificaron 13 196 estudios de los que se seleccionaron 74 (39 de efectividad y 35 de seguridad). Se añadieron 12, pendientes de clasificar en la revisión previa. A ellos se unieron 64 estudios, ya incluidos en la revisión previa, haciendo un total de 138 estudios.

Extracción de datos: se realizó de forma independiente por dos autores. Un tercer autor participó para revisar los resultados y resolver los desacuerdos. Los mismos autores evaluaron la calidad metodológica de los estudios y riesgo de sesgos. No fue posible analizar el riesgo de publicación (*funnel plot*) por falta de estudios, ni obtener estudios no publicados. Se calculó la heterogeneidad mediante I^2 y se utilizó un modelo de efectos aleatorios para los metanálisis. Se realizó un estudio de sensibilidad, excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo, y se planificó un análisis de subgrupos previo a la recogida de datos. Se tomaron como variables principales la eficacia de la vacuna y los efectos secundarios graves a medio y largo plazo. Como variable secundaria, los efectos secundarios a corto plazo. Se calculó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95) para estudios aleatorios y de cohortes; la *odds ratio* (OR) con su IC para estudios de casos-control y el cociente de riesgos (CR) para series de casos. La eficacia (o efectividad) de la vacuna (EV) se calculó con la ecuación $EV = (1 - \text{efecto estimado}) \times 100$.

Resultados principales: se incluyeron 51 estudios sobre la efectividad de las vacunas y 87 estudios sobre seguridad. De los 138 estudios, 53 (38%) tenían bajo riesgo de sesgo, 55 (40%) un riesgo de sesgo indeterminado y 30 (22%) alto riesgo de sesgo. La efectividad de las vacunas para prevenir el sarampión fue del 95% tras la primera dosis (RR: 0,05; IC 95: 0,04 a 0,89) y del 96% tras 2 dosis (RR: 0,04; IC 95: 0,01 a 0,28). La efectividad para prevenir el contagio a otros niños o intrafamiliar fue del 81% tras una dosis (RR 0,19; IC 95: 0,02 a 0,13) y del 85% tras dos dosis (RR: 0,15; IC 95: 0,03 a 0,75) y del 96% tras tres dosis (RR: 0,26; IC 95: 0,14 a 0,50). La eficacia para prevenir el sarampión tras la exposición fue del 74% (RR 0,05; IC 95: 0,02 a 0,13). Para la prevención de la parotiditis fue del 72% tras la primera dosis (RR: 0,24; IC 95: 0,08 a 0,76) y del 86% tras la segunda dosis (RR: 0,12; IC 95: 0,04 a 0,35). La efectividad para prevenir el contagio a otros niños o intrafamiliar fue del 74% (RR: 0,26; IC 95: 0,13 a 0,49). La efectividad para prevenir la rubeola fue del 89% (RR: 0,11; IC 95: 0,13 a 0,49) (un estudio, cepa solo usada en China) y para prevenir la varicela fue del 95% tras 10 años de seguimiento (CR 0,05; IC 95: 0,03 a 0,08). En relación con la seguridad, se encontró una asociación entre la incidencia de meningitis aséptica y las vacunas TV que contenían la cepa Urabe y Leningrad-Zagreb de parotiditis (CR 1,30; IC 95: 0,66 a 2,56), pero no con la cepa Jeryl Lynn. Se

encontró una asociación de TV/TV+V/TVV (cepa Jeryl) y convulsiones febriles (riesgo atribuible [RA] entre 1/1700 a 1/1150 dosis administradas). También entre TV y púrpura trombocitopénica idiopática, aunque menor que tras la infección natural (RA 1 caso por cada 40 000 dosis de TV administradas). No se encontró asociación entre la TV y encefalitis/encefalopatía (CR 0,93; IC 95: 0,50 a 1,61) ni con trastornos del espectro autista (CR: 0,93; IC 95: 0,85 a 1,01). No hay suficiente evidencia para determinar la asociación de la TV con la enfermedad inflamatoria intestinal ni evidencia de su asociación con otras patologías.

Conclusión: las vacunas TV, TV+V y TVV son eficaces para prevenir el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela sin un aumento del riesgo de padecer trastorno del espectro autista ni encefalitis y con un riesgo bajo de convulsiones febriles.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación: el estudio fue financiado por el Instituto Superiore di Sanità (Italy); ASL Alessandria (Italy); European Union Programme for Improved Vaccine Safety Surveillance (EU Contract Number 1999/C64/14); NIHR Incentive Scheme 128383 (UK) y the National Institute for Health Research (NIHR) via el 'NIHR Cochrane Incentive Award Scheme 2018 -128383'.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la incidencia de sarampión se emplea por la OMS como indicador de la fortaleza de los sistemas de inmunización. En la última década la vacuna del sarampión ha evitado más de 31 millones de muertes; las coberturas vacunales (CV) han ido aumentando sin alcanzar las cifras necesarias ($CV \geq 95\%$) para lograr frenar la transmisión endémica. Desde 2016 hay una disminución de las CV en varias regiones de la OMS, con un aumento en el número de casos en 2019 (873 022), que supera las cifras del año 2000¹. En Europa también se produce un aumento de casos (14 600 en 2017), más relacionados con la presencia de grupos vulnerables y con el rechazo a la inmunización que con la falta de acceso a las vacunas de los países de ingresos bajos; de hecho, en 2019 los casos en mayores de 14 años superaron a los producidos en menores de esa edad². La pandemia por COVID-19 ha empeorado la situación: en 2020 más de 23 millones de niños no se han vacunado, han descendido las CV en todas las regiones de la OMS (salvo en la del Pacífico) y se ha producido una infranotificación por parte de los sistemas de vigilancia. Este aumento de la población susceptible es especialmente preocupante en los países de ingresos bajos, donde la mortalidad por sarampión puede ser de hasta un 30%. La TV también incluye la vacuna de la

rubeola, siendo la rubeola congénita una discapacidad evitable¹. Esta actualización de la revisión Cochrane sobre la efectividad y la seguridad de la TV y V puede contribuir a poner de nuevo el foco en la importancia de destinar recursos que aseguren los programas de inmunización y los sistemas de vigilancia de las enfermedades prevenibles con estas vacunas.

Validez o rigor científico: se definen claramente la población (estudios con niños o adultos inmunizados de 0 a 15 años), la intervención (vacunas TV, TV+V, TVV con cualquier tipo de vacuna, dosis e intervalo, con o sin comparación con placebo) y las medidas de resultado primarias (efectividad y seguridad) y secundaria (reacciones a la vacuna locales o sistémicas). La exclusión de los mayores de 14 años puede limitar la validez externa.

La búsqueda bibliográfica fue exhaustiva, sin restricciones por idioma o tipo de publicación, se hizo en las principales fuentes de datos, con búsqueda manual en las publicaciones relevantes y solicitud de datos a los autores. Se incluyeron ensayos controlados y estudios observacionales (caso-control y series de casos), adecuados para valorar la eficacia real y la seguridad vacunal³.

Se hizo una evaluación de la validez de los estudios incluidos. A pesar de que un 22% de los estudios presentó alto riesgo de sesgo, el análisis de sensibilidad no afectó a las conclusiones. Hubo heterogeneidad, no pudiendo descartarse la presencia de sesgo de selección al no recuperar estudios no publicados. Realizan una correcta combinación de los resultados. Para las diferentes medidas de efecto se emplearon fórmulas de conversión previamente descritas. Se emplea metodología GRADE que aumenta la validez interna.

Importancia clínica: la efectividad de la vacuna del sarampión con una dosis fue del 95% (RR: 0,05; IC 95: 0,02 a 0,13) y del 96% después de dos dosis (RR: 0,04). La efectividad de la TV frente a parotiditis con una dosis fue del 72% (RR: 0,24), y del 86% con dos dosis (RR: 0,1). La efectividad de la vacuna de la rubeola con la cepa BRD2 (solo empleada en China) es del 89% (RR 0,11; IC 95: 0,03 a 0,42). La efectividad de la vacuna contra la varicela después de dos dosis en niños de 11 a 22 meses es del 95%, en un seguimiento de 10 años (CR: 0,05).

Hay evidencia de la asociación entre meningitis aséptica y TV con cepas Urabe y Leningrad-Zagreb, pero no con la cepa Jeryl Lynn (CR: 1,30), que es la más empleada. Existe asociación entre las tres vacunas y la presencia de convulsiones febriles, con un riesgo atribuible de 1 por 1 700 a 1 por 1 150 dosis administradas. El riesgo

de PTI tras vacunación es inferior al producido por la infección y no existe evidencia de asociación entre la TV y la encefalitis o encefalopatía (CR: 0,90) y TEA. La importancia clínica del efecto de la vacunación frente a sarampión es crítica ya que disminuye la mortalidad, con un tamaño del efecto grande, pues presenta una eficacia del 96%. A nivel social los beneficios tienen gran impacto ya que se estima que ha conseguido una reducción de la mortalidad del 94%, (descenso de más de 31 millones de muertes), fundamentalmente en países de renta baja, donde la mortalidad puede llegar al 30% y en los que el impacto de la vacunación será mayor¹. No hay otros estudios que hayan valorado el impacto o la relación entre los beneficios, los riesgos y los costes asociados a la vacunación, pero considerando los datos de los cambios en mortalidad y el análisis de los efectos adversos es una práctica costo-efectiva.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la inmunización durante la infancia con varicela y triple vírica es una práctica efectiva y segura, asociada a efectos secundarios leves y con menos frecuencia que los que se producen con la infección natural. No se ha demostrado que la triple vírica se asocie a encefalopatía o autismo. Para mejorar el impacto de las vacunas es necesario incrementar las coberturas vacunales, sobre todo en los grupos vulnerables y en los países de renta baja. Actualmente se valora la idoneidad de las actuales pautas de vacunación para sarampión⁴. La difusión de estos datos en el entorno de atención primaria puede favorecer la vacunación de las familias.

Conflicto de intereses de las autoras del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dixon MG, Ferrari M, Antoni S, Li X, Portnoy A, Lambert B, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1563-69.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. En: ECDC, editor. Annual epidemiological report for 2019 [en línea] [consultado el 18/02/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/measles-2019-aer.pdf>
3. Gigliola N, Bakira J, Gentile A. Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 2018;60:34-41.
4. Hernández Merino A. Eliminación del sarampión: ¿estamos cerca o lejos del objetivo?, ¿hay que revisar la pauta vacunal actual? *Evid Pediatr.* 2020;16:14.