

Hacia unos mejores datos de la tolerabilidad de las vacunas y una vacunación con menos riesgos

En 1994, el Vaccine Safety Committee del Institute of Medicine llegó a la conclusión de que “las pruebas establecen una relación causal entre la MMR [vacuna del sarampión-parotiditis-rubeola] y la trombocitopenia. Partiendo de los datos procedentes de Finlandia y Suecia, la incidencia parece ser del orden de 1/30.000 a 40.000 niños vacunados”¹. Aunque en ese momento los datos obtenidos no eran óptimos, las conclusiones del comité han superado la prueba del tiempo y están respaldadas por las pruebas acumuladas en los estudios ulteriores, incluido el de France et al publicado en este número de *Pediatrics*² que documenta un riesgo atribuible de un caso de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) por 40.000 dosis de MMR, administrada en el segundo año de vida. Dado que la cohorte de nacimientos anuales de Estados Unidos es de más de 4 millones y que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan sistemáticamente que la primera dosis de esta vacuna se administre precozmente en el segundo año de vida, en el contexto de Estados Unidos de una inmunización prácticamente universal con esta vacuna, serían atribuibles a la MMR unos 100 casos anuales de PTI.

Las pruebas actuales no sugieren diferencias clínicas sustanciales entre la PTI después de la vacunación MMR y la de otras causas. En general, la enfermedad se trata con corticosteroides y/o inmunoglobulina intravenosa, y habitualmente se resuelve; en un reducido porcentaje de casos evoluciona a la cronicidad: en el estudio de France et al² dos de 20 casos de PTI tras vacunación MMR entre niños de 12-23 meses de edad². En muy raras ocasiones, se producen hemorragias que requieren transfusión sanguínea; y aún más excepcional es que la hemorragia sea intracraneal, documentándose varias muertes³⁻⁶.

El estudio de France et al utilizó los datos del Vaccine Safety Data Link de los CDC. Este innovador proyecto se inició a principio de la década de los noventa y es un pilar inestimable y esencial del sistema estadounidense para monitorizar la tolerabilidad de las vacunas aprobadas⁷. Una contribución inmediata del proyecto fue el establecimiento de un “depositario” central de los datos acumulados de pacientes que podría consultarse para responder a preguntas de significado clínico y para la salud pública. En los últimos años, las grandes bases de datos ya no están establecidas a nivel central en los CDC sino que cada uno de los sistemas de seguros mé-

dicos cerrados mantiene sus propios datos y comparte centralmente tablas resumen o análisis. Los datos están constituidos por la información médica y cada vez más historias médicas electrónicas. Desde 2005, el proyecto ha hecho progresos significativos y ha emprendido evaluaciones rápidas, sistemáticas de las nuevas vacunas después de su aprobación, llamadas análisis de ciclo⁸. El Vaccine Safety Data Link también ha adoptado de inmediato potentes técnicas analíticas nuevas y más brillantes, usadas en el estudio de France et al y otros.

Las técnicas, como la estrategia de series de casos autocontrolados en la que cada caso actúa como su propio control, se caracterizan por la ventaja específica de eliminar la confusión por variables que no cambian entre los intervalos de tiempo comparados en el estudio. Puede entenderse el valor del Vaccine Safety Data Link prestando atención a sus contribuciones para abordar los problemas importantes de tolerabilidad, como la intususcepción tras la inmunización con la vacuna Rotashield® y el riesgo de convulsiones después de la administración de la vacuna MMR o de la vacuna anti-tos ferina de células completas¹⁰. Otra contribución inestimable del Vaccine Safety Data Link es que ofrece un mecanismo para efectuar evaluaciones preliminares de las preocupaciones relacionadas con la tolerabilidad de las vacunas con mucha mayor rapidez de lo que pueden organizarse estudios formales; ejemplos de estas preocupaciones incluyen la vacuna Rotashield® y la intususcepción¹¹ o la vacuna conjugada anti-meningocócica y el síndrome de Guillain-Barré¹².

Estas evaluaciones preliminares pueden ser de gran ayuda para los responsables de la toma de decisiones de salud pública.

El Vaccine Safety Data Link puede considerarse un programa modelo y el paradigma del campo más extenso de los estudios sobre tolerabilidad de los fármacos. Se ha citado en la Food and Drug Administration Amendments Act de 2007 como una estrategia complementaria para el sistema de identificación y análisis de los riesgos poscomercialización que tendría datos de más de 100 millones de pacientes disponibles para estudio¹³. A primera vista, el número de experiencias de atención médica de alrededor de 5,5 millones de individuos incluidos en las bases de datos del Vaccine Safety Data Link podría parecer suficiente para los objetivos de prácticamente todos los estudios, pero, en realidad, son necesarios más datos que permitan contestar definitivamente algunas preguntas importantes sobre acontecimientos poco frecuentes, como la existencia de una asociación entre la vacuna conjugada antimeningocócica y el síndrome de Guillain-Barré. Por lo tanto, como ha

Las opiniones expresadas en estos comentarios son las de los autores y no necesariamente las de la American Academy of Pediatrics o sus comités.

exigido la aprobada recientemente Food and Drug Administration Amendments Act de 2007, es esencial la capacidad para estudiar las experiencias de un número sustancialmente mayor de individuos de lo que ahora es posible para contestar algunas de las preguntas clave de tolerabilidad, actuales y futuras en el ámbito de la tolerabilidad de las vacunas y de los fármacos. Aunque establecer un sistema de identificación y análisis de los riesgos poscomercialización tan extenso señalara un importante paso hacia delante, los estudios basados en estos datos seguirán adoleciendo de limitaciones y siempre deberán diseñarse, analizarse e interpretarse cuidadosamente para reducir a un mínimo la posibilidad de un sesgo y confusión a partir de diversas fuentes¹⁴.

¿Cuál es la etiología de la PTI posvacunación? Dado que se ha descrito la enfermedad después de infecciones por el virus del sarampión y rubeola de tipo salvaje en tasas sustancialmente más bajas que tras la vacunación MMR¹⁵, es razonable deducir un papel de la vacuna en la patogenia de este proceso. Por lo tanto, de hecho, la vacuna no está atenuada por completo con respecto a la PTI. Aunque la mayoría de los casos de la enfermedad se resuelven sin secuelas, los acontecimientos adversos graves poco frecuentes y los mortales aún más raros plantean diversas cuestiones: 1) ¿cuáles son las causas inmunogénicas de la PTI después de la MMR, al igual que después del sarampión y la rubeola? La ciencia básica y la investigación clínica sobre este problema pueden dar lugar a una mejor comprensión de la PTI, incluida la inmensa mayoría de las que no guardan relación con la vacunación. 2) ¿Podría prevenirse la PTI asociada a la MMR identificándose a los individuos en riesgo, por ejemplo, si estuviera presente una predisposición genética que pudiera detectarse a través de los estudios genómicos? 3) ¿Sería posible producir una vacuna más segura por ingeniería genética? Aunque los beneficios de esta vacuna superen claramente a sus riesgos, hay una posibilidad de mejorarla.

Estudios rigurosos no han confirmado múltiples asociaciones hipotéticas de la vacunación con enfermedades consideradas relacionadas con una inmunodisregulación; ejemplos de ello incluyen la diabetes de tipo 1 y la esclerosis múltiple. En comparación, la PTI es una enfermedad autoinmune que rara vez puede desencadenar la vacunación MMR al igual que posiblemente otras causas múltiples. Concentrar la ciencia del siglo XXI en los casos de PTI asociados a la vacuna MMR nos ayudaría a entender mejor, prevenir o tratar la relacionada con la vacuna, al igual que los otros casos. La comparación de individuos que han desarrollado PTI tras la vacunación MMR comparado con los que no, junto con la obtención de muestras biológicas (p. ej., sangre, material genético) podría traducirse en un progreso significativo en la comprensión de los factores genéticos, inmunológicos y medioambientales potenciales que, solos o en combinación, podrían desempeñar papeles causales. En último término, también sería posible diseñar vacunas MMR candidatas que separaran los componentes protectores de los potencialmente inmunógenos deletéreos.

En Estados Unidos sigue siendo una realidad la amenaza del sarampión¹⁶, y, en todo el mundo, se mantiene como primera causa de mortalidad infantil¹⁷ y las recomendaciones de vacunación “universal” siguen estando

indicadas claramente. De hecho, en Estados Unidos, la vacunación interrumpió la transmisión endémica del sarampión¹⁸; con respecto a la PTI, la vacuna reduce el riesgo potencialmente pero no lo elimina, comparado con lo que ocurriría en una población no vacunada que desarrollara el sarampión y la rubeola, enfermedades habituales de la infancia. Los estudios epidemiológicos han cuantificado el riesgo de PTI atribuible a la MMR en el segundo año de vida como de alrededor de 1/40.000 vacunados. La inmensa mayoría de estas reacciones se resuelven sin problemas, pero esta resolución no se produce en el 100% de los casos. Por lo tanto, debemos respaldar los estudios que puedan originar nuevas estrategias o las vacunas que mejoren todavía más el cociente riesgo/beneficio favorable de la vacunación MMR disminuyendo el riesgo de PTI relacionada con dicha vacuna.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece los comentarios de utilidad de los doctores Jesse Goodman, Robert Ball, Hector Izurieta, Robert Davis, Judy Beeler y Ann Gaines.

M. MILES BRAUN, MD, MPH

Division of Epidemiology, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Institute of Medicine. Measles and mumps vaccines. En: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, editores. Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality. Washington, DC: National Academy Press, 1994:118-86.
- France EK, Glanz J, Xu S, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps-rubella immunization in children. Pediatrics. En prensa 2008.
- Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. Lancet. 2001;358:2122-5.
- Jadavji T, Scheifele D, Halperin S, et al. Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992-2001. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(2):119-22.
- Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. J Pediatr. 2003;143(3):302-7.
- Kühne T, Buchanan, GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr. 2003;143(5):605-8.
- Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, et al. Vaccine Safety Datalink Project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. Pediatrics. 1997;99(6):765-73.
- Davis RL, Kolczak M, Lewis E, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. Epidemiology. 2005;16(3):336-41.
- Kramarz P, France EK, DeStefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(4):410-6.
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. N Engl J Med. 2001;345(9):656-61.
- Ehresman K, Lynfield R, Danila R, et al. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. Mortal Morbid Wkly Rep. 1999;48(27):577-81.
- Food and Drug Administration, Centers for Disease Control and Prevention. Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra Meningococcal conjugate vaccine – United States, June-July 2005. Mortal Morbid Wkly Rep. 2005; 54(40):1023-5.

Braun MM. Hacia unos mejores datos de la tolerabilidad de las vacunas y una vacunación con menos riesgos

13. United States Food and Drug Administration. Law Strengthens FDA [consultado 27/12/2007]. Disponible en: www.fda.gov/oc/initiatives/advance/fdaaa.html
14. Csizmadi I, Collet J, Boivin J. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. En: Strom BL editor. *Pharmacoepidemiology*. Chichester, Inglaterra: John Wiley and Sons; 2005. p. 791-810.
15. Miller E, Waight P, Farrington P, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001;84(3): 227-9.
16. Dayan D, Redd S, Rota P, et al. Measles – United States, 2005. *Morbidity Mortality Weekly Report*. 2006;55(50):1348-51.
17. Dabbagh A, Gacic-Dobo M, Wolfson L, et al. Progress in global measles control and mortality reduction, 2000-2006. *Morbidity Mortality Weekly Report*. 2007;56(47): 1237-41.
18. Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME. Measles elimination in the United States. *J Infect Dis*. 2004;189(suppl 1): S1-3.