

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

## Artículos Valorados Críticamente

### Vacuna del rotavirus: ¿debemos asumir riesgo de invaginación para evitar formas graves de diarrea aguda?

Rivas Fernández MÁ<sup>1</sup>, Río-García MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cataluña. Unidad de consulta externa. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

<sup>2</sup>Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Palabras clave en inglés:

Palabras clave en español:

Fecha de recepción: 15 de mayo de 2015 • Fecha de aceptación: 20 de mayo de 2015  
Fecha de publicación del artículo: 3 de junio de 2015

Evid Pediatr.2015;11:24

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, Río-García MD. Vacuna del rotavirus: ¿debemos asumir riesgo de invaginación para evitar formas graves de GEA?  
Rivas Fernández MÁ, Río-García MD. Evid Pediatr. 2015;11:24

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=2015;11;24>  
©2005-15 • ISSN: 1885-7388

# Vacuna del rotavirus: ¿debemos asumir riesgo de invaginación para evitar formas graves de diarrea aguda?

Rivas Fernández MÁ<sup>1</sup>, Río-García MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cataluña. Unidad de consulta externa. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

<sup>2</sup>Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2014;186:824-9.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** existe riesgo –bajo– de invaginación intestinal a los tres a siete días de la primera dosis con vacuna pentavalente frente a rotavirus. Aunque tal riesgo no supera a los beneficios, debería advertirse a los familiares de los signos de alarma para así proceder al diagnóstico temprano.

**Comentario de los revisores:** los estudios poscomercialización de la vacuna RV5 alertan de un efecto adverso infrecuente: invaginaciones intestinales de 3 a 14 días tras la primera dosis. Cada país deberá decidir si los beneficios (su demostrado efecto protector de gastroenteritis graves [GEA]) justifican asumir el riesgo –no mensurable con este tipo de diseño– para su entorno, sobre todo en los subgrupos más vulnerables a sufrir reacciones adversas (por ejemplo, exprematuros) o en los menos expuestos a desarrollar formas graves de GEA (lactancia materna). En todo caso, los familiares deben ser informados de que asumen dicho riesgo.

**Palabras clave:** rotavirus; vacuna; invaginación intestinal; estudio casos-autocontrol; farmacovigilancia.

## Rotavirus vaccine: should we assume risk of intussusception to avoid serious forms of acute diarrhea?

**Authors conclusions:** there is a low risk of intussusception in the 3-7 days following vaccination with the first dose of the pentavalent rotavirus vaccine: RV5. Although this risk does not outweigh the benefits, family members should be advised of the alarm signs in order to proceed to early diagnosis.

**Reviewers commentary:** the RV5 vaccine postmarketing studies warn of a rare side effect: intussusception 3 to 14 days after the first dose. Each country should decide if the use of the vaccine is justified for your environment, having in mind the risk -no measurable, given the type of study design-, and the demonstrated benefits (the protective effect against severe gastroenteritis). This decision should be especially individualized in the subgroups most vulnerable to suffering adverse reactions (e.g.: ex-preterm infants), or in those less likely to develop severe forms of acute gastroenteritis (breast milk fed). In any case, the family should be informed of the risk they are assuming.

**Key words:** rotavirus; vaccine; intussusception; self-controlled case series; worldwide spontaneous reporting.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar el riesgo de invaginación intestinal a raíz de la comercialización de la vacuna contra el rotavirus pentavalente (RV5), a partir de las declaraciones espontáneas hechas a la base de informes mundiales custodiada por el fabricante, hasta mayo del 2014.

**Diseño:** estudio de casos y autocontroles unidireccional<sup>1</sup>.

**Emplazamiento:** base de datos de ámbito mundial.

**Población de estudio:** de 972 casos declarados espontáneamente al laboratorio farmacéutico hasta mayo del 2014 fueron excluidos un 22% por datos incompletos y el 26% por exceder la ventana de 30 días considerada por los autores como límite plausible. Por tanto, la población analizada se redujo a la mitad, 502 casos.

**Evaluación del factor de riesgo:** los días transcurridos entre vacunación e invaginación se agruparon en cuatro intervalos de riesgo: 0-2 días, 3-7 días, 8-14 días, y por último el periodo considerado de riesgo basal o control, 15-30 días.

**Medición del resultado:** las declaraciones espontáneas se analizaron mediante un modelo validado para analizar las declaraciones de efectos adversos de las vacunas (SCCS). Se utilizó una regresión de Poisson, donde el ln de la tasa de incidencia era una función lineal del periodo de riesgo y la dosis de vacuna. Se obtuvieron, por estudios previos, cuatro grupos: de 0 a 2 días, 3 a 6 días, 7 a 14 días y de 15 a 30 días, siendo este último considerado como riesgo basal o control.

**Resultados principales:** los casos fueron 56,4% varones, y el 71,5% del total ocurrieron en EE. UU. La media de edad a la que recibieron la primera dosis fue nueve semanas (intervalo de 3 a 25). La edad media de invaginación 17 semanas (de 4 a 78). Su modelo de probabilidad exponencial estimó que el riesgo de invaginación fue máximo para la 1.ª dosis en los días 3-7 con 93 casos, razón de tasas de incidencia (IRR): 3,45 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: de 1,84 a 6,55). Para el resto de intervalos no se comprobó diferencia significativa.

**Conclusión:** existe riesgo bajo de invaginación intestinal a los tres a siete días de la primera dosis con vacuna rotavirus RV5. Aunque tal riesgo no supera a los beneficios, debería advertirse a los familiares de los signos de alarma para así proceder al diagnóstico temprano.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** centro de investigación epidemiológica estatal francés.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la vacuna contra el rotavirus ha supuesto un gran impacto para la salud pública, tanto por el importante descenso en las hospitalizaciones por GEA<sup>2</sup> como por haber reducido la circulación del virus incluso (indirectamente) entre los adultos<sup>3</sup>. Pero paralelamente se viene alertando de un bajo, aunque confirmado, incremento de las invaginaciones intestinales, asociable a la primera dosis de las vacunas RV1 y RV5<sup>4</sup>.

El presente análisis pretende sumar datos que clarifiquen el deseado equilibrio entre sus costos, sus beneficios y los posibles riesgos.

**Validez:** la población de estudio, la exposición y el efecto se describen con claridad. Dado el tipo de diseño del estudio, los controles son representativos de los casos en cuanto al nivel de exposición al factor, ya que se trata de los mismos sujetos. Existe un adecuado control de la secuencia temporal entre la exposición al factor (vacuna RV5) y el desarrollo del efecto (invaginación). El análisis de los datos parece correcto, empleándose el modelo de regresión de Poisson

adecuado a la baja frecuencia del efecto y realizándose control de los posibles factores de confusión mediante la estratificación en tres modelos, que suponen que el efecto puede ser constante o depender de la dosis o de la edad.

El censo inicial fue de 972 casos, el doble de los analizados; unido a que se desconoce cuántos casos no fueron declarados, puede sospecharse que existe probablemente un subregistro de las invaginaciones intestinales aunque no invalida el estudio, ya que las tasas de incidencia serían mayores.

**Importancia clínica:** se confirma que existe riesgo, pero aunque los autores lo catalogan como bajo, con este tipo de diseño no podemos saber su magnitud a nivel de población general y estimar cuántos casos de invaginación se producirían con la vacunación global de la población (desconocemos la cobertura vacunal y cuántos niños invaginados no se vacunaron). Otros estudios de farmacovigilancia<sup>5</sup> lo cifran en aproximadamente 3-4 casos /100 000 niños vacunados.

Como limitaciones, la base de datos no recoge variables con sumo interés de cara a su validez externa, como tipo de alimentación (lactancia materna) o ser exprematuro que podrían modificar el riesgo. Por otro lado, EE. UU. declaró 359 de los casos analizados (71% del total), lo que podría deberse a la universalización de la vacuna en esa población; es un dato a tener en cuenta, porque previsiblemente habrá un aumento del riesgo absoluto a mayores índices de cobertura vacunal en otros países.

En el seguimiento poscomercialización otros autores<sup>5</sup> confirman plausibilidad en el intervalo de mayor riesgo, pues también describen entre los días 3 a 14 el 47% y 55% de los casos ocurridos.

**Conclusión:** se constata un aumento del riesgo absoluto de invaginación intestinal en los días tres a siete (hasta el 14 en estudios previos) tras la primera dosis de vacuna RV5. Corresponde a los Comités de expertos de cada población ponderar la indicación de vacunar respecto a sus comprobados beneficios (evita formas graves de GEA), sobre todo en los lactantes más vulnerables a sufrir reacciones adversas (exprematuros) o en los menos expuestos a desarrollar formas graves de GEA (lactancia materna). En todo caso, los familiares deben ser informados de que asumen este riesgo.

**Conflicto de intereses de los revisores:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carracedo-Martínez E, Tobías A, Saez M, Taracido M, Figueiras A. Fundamentos y aplicaciones del diseño de casos cruzados. *Gac Sanit.* 2009;23:161-5.
2. Gastañaduy PA, Curns AT, Parashar UD, Lopman BA. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA.* 2013;310:851-3.

3. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination – United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64:337-42.
4. Contopoulos-Ioannidis D, Halpern M, Maldonado Y. Trends in hospitalizations for intussusception in California in relationship to the introduction of new rotavirus vaccines, 1985-2010. *Pediatr Infect Dis J.* [en prensa].
5. Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-9.