

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Vacunas antirotavirus e invaginación intestinal: ¿podemos seguir tranquilos?

Ortega Páez E¹, Cuestas Montañés E²

¹CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

²Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro Formador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, eortega.paez@gmail.com

Palabras clave en inglés: vaccines; rotavirus; gastroenteritis; intussusception; adverse effects.

Palabras clave en español: vacunas; rotavirus; gastroenteritis; invaginación; efectos adversos.

Fecha de recepción: 22 de julio de 2011 • **Fecha de aceptación:** 23 de julio de 2011

Fecha de publicación en Internet: 17 de agosto de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:70.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Cuesta Montañés E. Vacunas antirotavirus e invaginación intestinal: ¿podemos seguir tranquilos? Evid Pediatr. 2011;7:70.

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=2011;7:70>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Vacunas antirotavirus e invaginación intestinal: ¿podemos seguir tranquilos?

Ortega Páez E¹, Cuestas Montañés E²

¹CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

²Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro Formador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, eortega.paez@gmail.com

Referencia bibliográfica: Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29:3061-6.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: a pesar de que en este estudio no se encontró un aumento de la incidencia de invaginación después de la administración de las vacunas contra rotavirus, hubo cierta evidencia de un aumento del riesgo posterior a la primera dosis de ambas vacunas. Se requieren estudios poblacionales mayores para proporcionar una evidencia más definitiva.

Comentario de los revisores: en el momento actual no existen datos para pensar que las vacunas contra el rotavirus no son seguras, pero es necesario continuar con la vigilancia epidemiológica para saber si existe asociación con la invaginación intestinal y en qué grado.

Palabras clave: vacunas; rotavirus; gastroenteritis; invaginación; efectos adversos.

Rotavirus vaccines and intussusception: Can we remain at ease?

Abstract

Authors' conclusion: although this study did not find an increased risk of intussusception after administration of vaccines against rotavirus, there was some evidence of increased risk after the first dose of both vaccines. Larger population studies are needed to provide more definite evidence.

Reviewers' commentary: At the moment there is insufficient evidence to suggest that rotavirus vaccines are unsafe, but close monitoring should continue to determine if there is a possible association with intussusception.

Keywords: vaccines; rotavirus; gastroenteritis; intussusception; adverse effects.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la seguridad de las vacunas contra rotavirus (VRT) con respecto a su posible asociación con la invaginación intestinal (IVI).

Diseño: estudio de vigilancia postcomercialización mediante estandarización de tasas antes y 18 meses después de la introducción de las vacunas Rotateq[®] (RQ) y Rotarix[®] (RX) en el Plan Nacional de Inmunizaciones de Australia.

Emplazamiento: cuatro estados de Australia (Victoria y Australia del Sur para RQ y Nueva Gales del Sur y Australia del Oeste para RX).

Población de estudio: todos los casos confirmados de IVI en niños menores de 24 meses desde mediados de 2000 hasta

mediados de 2006 y desde el 1 de julio de 2007 –momento en que comenzó la vacunación– hasta el 31 de diciembre de 2008. Se identificaron 192 casos de IVI, 92 de ellos en niños vacunados sobre un total de 618 851 dosis administradas.

Evaluación del factor de riesgo: se utilizaron dos mecanismos de vigilancia activa: uno de base hospitalaria (PAEDS) y otro de declaraciones mensuales por parte de los pediatras (APSU). Los dos identificaron casos confirmados de IVI entre el 1 de julio 2007 y el 31 de diciembre de 2008. La vinculación con la inmunización se efectuó mediante la identificación de los casos que ocurrieron dentro de dos periodos de tiempo: 1-7 y 1-21 días después de la vacunación para rotavirus (RV).

Medición del resultado: se calculó la tasa de incidencia estandarizada sobre la base de la incidencia esperada (datos nacionales de hospitalización registrados entre 2000 a 2006) y

observada de IVI, facilitando una estimación del riesgo relativo (RR) ajustado por edad, estado y número de dosis de acuerdo al Registro Australiano de Inmunizaciones. La vacuna RQ se administró a los dos, a los cuatro y a los seis meses; mientras que la RX se administró a los dos y a los cuatro meses.

Resultados principales: en el total de periodos de exposición asociados con todas las dosis de vacuna para RV a partir de 1-9 meses de edad, no hubo evidencia de aumento del riesgo de invaginación después de la vacunación con cualquiera de las vacunas. Sin embargo, en niños de 1-3 meses hubo evidencia sugestiva de un exceso de casos de invaginación 1-7 y 1-21 días después de la primera dosis:

1-7 días:

- RQ: RR: 5,3; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,1 a 15,4.
- RX: RR: 3,5; IC 95%: 0,7 a 10,1.

1-21 días:

- RQ: RR: 3,5; IC 95%: 1,3 a 7,7.
- RX: RR: 1,5; IC 95%: 0,4 a 39.

Conclusión: a pesar de que no se encontró un aumento de la incidencia de IVI en general después de la administración de las vacunas contra RV, hubo cierta evidencia de un aumento del riesgo posterior a la primera dosis de ambas vacunas. Se requieren estudios poblacionales mayores para proporcionar una evidencia más definitiva.

Conflicto de intereses: RB recibió ocasionalmente fondos de CLS; Roche, Sanofi, GSK y Wyeth. JPB se desempeñó como monitor de datos de CLS y JEB revistió en el Comité de Eventos Clínicos de GSK.

Fuente de financiación: Consejo Nacional de Investigaciones Médicas y Sanitarias (NHMRC), Departamento de Salud y Envejecimiento del Gobierno Mancomunitario de Australia (DH&A, CGA), Facultad de Medicina de la Universidad de Sidney (SMS, US) CLS Limitada y la GlaxoSmithKline.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el RV, principal agente etiológico de diarrea grave infantil en todo el mundo, produce el 5% de todas las muertes en menores de cinco años en países en vías de desarrollo¹. En países industrializados, la carga de la enfermedad es importante por su morbilidad y coste económico, debido al elevado número de ingresos hospitalarios y visitas médicas. Desde el año 2006 existen en el mercado dos vacunas contra el RV, Rotarix (RX) y Rotateq (RQ) sobre las que, aunque distintas en su composición a la vacuna Rotashield, y pese a haber demostrado ser eficaces y seguras en estudios precomercialización, persiste la preocupación de que puedan relacionarse con IVI^{2,3}. El interés del trabajo que comentamos consiste en determinar si existe o no asociación entre las nuevas vacunas frente a RV y la IVI.

Valor o rigor científico: el diseño del estudio es metodológicamente correcto. Fue realizado sobre toda la población susceptible y se basó en los registros de una base de datos aparentemente fiable. Aunque la aplicación de las dos vacunas se hace en regiones distintas, no existen diferencias relevantes entre ellas. El registro de los datos de dos fuentes (APSU, PAEDS) y la alta cobertura vacunal (95%) hacen precisa la estimación del tiempo de niños en riesgo tras la vacunación. Existen algunas limitaciones: la escasa prevalencia de la IVI hace que la estimación del RR sea poco precisa (IC 95% demasiado amplios). Los posibles errores en la extracción por pérdida de casos declarados podrían sesgar la estimación de la tasa de incidencia basal y la tasa de esperados postvacunal. Este hecho, junto con el escaso tiempo de estudio postvacunal, podría subestimar la tasa de casos observados, subestimando a su vez la posible asociación de vacunas frente a RV e IVI. El cálculo de la tasa de esperados puede presentar un sesgo de dirección difícil de determinar al calcularlo teniendo en cuenta los tiempos de riesgo por mes de edad con posibilidad de inclusión, en algunos casos, en otro grupo de edad.

Importancia clínica: el riesgo medio de presentar invaginación intestinal es cinco veces mayor en los primeros siete días y 3,5 veces mayor en los primeros 21 días postvacuación de la primera dosis con Rotateq en menores de tres meses, sin encontrar diferencias significativas tras las otras dos dosis, ni tras vacunación con Rotarix ni tras la vacunación a todos los niños de uno a nueve meses de edad. La magnitud del efecto parece escasa (ambos IC son amplios con su extremo inferior muy cercano a la unidad). La asociación, limitada solo a la primera dosis, no queda suficientemente esclarecida. En estudios de vigilancia post-comercialización efectuados en Latinoamérica respecto a RX⁴ hasta el año 2008 no existen evidencias de aumento de tasa de IVI en los vacunados. Tampoco en EE. UU. con RQ⁵. En una revisión sistemática⁶ de ensayos clínicos precomercialización de calidad metodológicamente alta no se encontraron diferencias significativas respecto a la incidencia de IVI en el grupo de vacunados, en comparación con placebo.

Aplicabilidad en la práctica clínica: este trabajo no permite asegurar la existencia de una asociación de las vacunas contra RV con la IVI, por lo que no podemos dejar de recomendar su uso, ya que su beneficio (eficacia mayor del 90% para la diarrea grave) supera al riesgo potencial no demostrado. Es preciso continuar con los estudios de vigilancia postcomercialización amplios y de calidad metodológica para detectar cualquier cambio.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:304-6.
2. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and efficacy of a pentava-

- lent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354:23-33.
4. Safety of rotavirus vaccines: postmarketing surveillance in the WHO Region of the Americas. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86:66-72.
 5. Food and Drug Administration (FDA). Information on RotaTeq and Intussusception. FDA Public Health Notification. February 13, 2007 [en línea] [fecha de consulta: 30-VII-2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm142404.htm>
 6. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S, Villegas R. Eficacia y seguridad de las vacunas antirotavirus. Revisión sistemática de la literatura científica. *Vacunas.* 2007;8:182-90.