

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

No existe relación causal entre vacunación y muerte en los treinta días posteriores a la vacunación

Ortega Páez E¹, Molina Arias A²

¹CS Maracena. Granada (España).

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Paez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en inglés: active immunotherapy; mortality.

Palabras clave en español: inmunoterapia activa; mortalidad.

Fecha de recepción: 26 de abril de 2016 • **Fecha de aceptación:** 3 de mayo de 2016

Fecha de publicación del artículo: 11 de mayo de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:28.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Molina Arias A. No existe relación causal entre vacunación y muerte en los treinta días posteriores a la vacunación. Evid Pediatr. 2016;12:28.

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: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:28](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:28)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

No existe relación causal entre vacunación y muerte en los treinta días posteriores a la vacunación

Ortega Páez E¹, Molina Arias A²

¹CS Maracena. Granada (España).

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Paez, edortegap@gmail.com

Artículo original: McCarthy NL, Gee J, Sukumaran L, Weintraub E, Duffy J, Kharbanda EO, *et al.* Vaccination and 30-day mortality risk in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*. 2016;137:e20152970.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el riesgo de muerte no aumenta en el periodo de 0 a 30 días posvacunación. No se encontraron muertes asociadas causalmente con la vacunación.

Comentario de los revisores: no parece existir relación causal entre vacunación y muerte en los 30 días posvacunación.

Palabras clave: inmunoterapia activa; mortalidad.

There is no causal relationship between mortality and vaccination within thirty days after vaccination

Abstract

Authors' conclusions: risk of death is not increased in the period of 0-30 days post-vaccination. No deaths causally associated with vaccination were found.

Reviewers' commentary: there appears to be no causal relationship between vaccination and death within 30 days post-vaccination.

Key words: active immunotherapy; mortality.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar la posible asociación entre vacunación y muerte.

Diseño: estudio de casos y controles con metodología analítica de casos centrados.

Emplazamiento: poblacional.

Población de estudio: personas entre 9 y 26 años fallecidas y vacunadas previamente en los últimos 0 a 30 días, incluidos en un registro de seguridad vacunal de EE. UU., el Vaccine Safety Datalink (VSD). Incluye más de nueve millones de personas (un 3% de la población).

Evaluación del factor de riesgo: vacuna recibida: papiloma (VPH), gripe, DTPa, hepatitis A y B, varicela, meningococo y neumococo 7 y 23-valente.

Medición del resultado: se estudia la posible relación de causalidad de la muerte por la vacuna, clasificándose como congruente, incongruente o indeterminada. Se analizan todos los casos de muertes en personas vacunadas hasta un año antes, estableciendo un periodo de riesgo de 0-30 días después de la vacuna, analizando el estado previo de los participantes de cada muerte. Se calculan la *odds* observada (muertes en vacunados en periodo de riesgo dividido por muertes en vacunados fuera del periodo) y la *odds* esperada (proporción de población vacunada dentro respecto a fuera del periodo de riesgo, según los registros del VSD). Se utilizan como controles emparejados individuos de la misma edad, sexo, localización y con igual número de vacunas recibidas que los casos. Se planteó analizar las muertes por síncope en el día de la vacuna, que se considerarían claramente relacionadas con la vacunación.

Se calcula un modelo de regresión logística con variable dependiente mortalidad con vacunación dentro/fuera del perio-

do de riesgo. En un análisis primario se excluyen las muertes por causa externa (accidentes de tráfico, heridas por arma de fuego y otras lesiones) y los suicidios (que se tratan de forma independiente). En el análisis secundario se incluyen todas las causas de mortalidad en el periodo de riesgo posvacunación. Se estima el riesgo relativo (RR) de muerte tras cada vacunación específica. También se realizó un análisis por conglomerados para determinar si existía un periodo distinto de riesgo que el elegido.

Resultados principales: se produjeron 1100 muertes entre los 2 189 504 sujetos registrados en el VSD entre enero de 2005 y diciembre de 2011. Solo 76 (7%) muertes se produjeron entre 0-30 días después de una o más vacunaciones. Cincuenta y nueve tenían registros disponibles para estudiar la causa de mortalidad, 25 por causas externas, 33 no externas y una desconocida.

El RR de muerte 0-30 días después de cualquier vacuna o de la vacuna de la gripe fue menor desde el punto de vista de significación estadística: 0,57 para cualquier vacuna (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,38 a 0,83) y 0,44 para la gripe (IC 95: 0,24 a 0,80).

No se registró ningún caso de muerte el mismo día, relacionado con síncope. Tampoco se detectó interacción con mortalidad para edad, sexo, lugar de procedencia o número de vacunas administradas. De las 59 muertes con registros de mortalidad disponibles, no hubo relación entre vacunación y muerte en 53, se consideró una relación incierta en tres e indeterminada en el resto. En el análisis por conglomerados no dio como resultado ningún periodo distinto del considerado *a priori* como de riesgo.

Conclusión: el riesgo de muerte no aumenta en el periodo de 0 a 30 días posvacunación. No se encontraron muertes asociadas causalmente con la vacunación.

Conflicto de intereses: uno de los autores ha recibido becas de varios laboratorios fabricantes de vacunas. Otro recibe ayuda para la investigación de GlaxoSmithKline.

Fuente de financiación: Centers for Disease Control and Prevention y National Institute of Allergy and Infectious Disease.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la seguridad en las vacunas y sus efectos secundarios, en concreto la muerte, es una preocupación de primera línea en salud pública. La comunicación de muertes aisladas tras la vacunación (VPH), sin que en el momento actual se haya encontrado relación, ha tenido una gran repercusión en los medios de comunicación y en la población general¹. Los programas de vacunación en adolescentes cada vez son más extensos y es prioritario realizar estudios de seguridad vacunal, como el artículo que a continuación comentamos.

Validez o rigor científico: el diseño del trabajo mediante análisis de casos centrados es muy novedoso². Consiste en un diseño hacia atrás, de tal manera que se calcula la *odds* de exposición observada desde que se administró la vacuna hasta que ocurre el evento (muerte) en los casos durante un intervalo de tiempo concreto (periodo de riesgo de treinta días), emparejados con todos los controles recogidos del registro VSD por el mismo tiempo de vacunación, edad, sexo durante el mismo intervalo, calculando la *odds* esperada, y se contrasta con la *odds* de casos observada y controles esperada fuera del periodo de riesgo. Los resultados se interpretan como riesgo relativo. En la práctica, el análisis es similar a un estudio de casos y controles pareados y, tomando este diseño como ejemplo, existe una clara definición de la población de estudio, del tiempo de exposición justificado por los autores como razonable, no habiendo encontrado en el análisis por conglomerados otros intervalos de riesgo, y el efecto está claramente especificado. El grupo de casos está bien definido, así como el de los controles, existiendo una secuencia temporal entre la intervención (inmunización) y efecto (muerte) y el análisis es correcto. Dos debilidades pueden estar presentes, la primera es que puede haber un sesgo de confusión, ya que, aunque el 75% de las muertes fueron por causas no externas en pacientes con una considerable morbilidad, sorprende que haya una disminución en la mortalidad tras la administración de cualquier vacuna, probablemente porque se vacunaron cuando estaban más estables en su enfermedad; y la segunda sería que un diseño tan novedoso, aunque ha sido empleado en otros trabajos, está todavía poco implementado y, a juicio de algunos autores³, debería de haberse contrastado con otros diseños de eficacia probada.

Importancia clínica: según los autores, no existe relación entre la administración de las vacunas VPH, gripe, DTPa, hepatitis A y B, varicela, meningococo y neumococo 7 y 23-valente entre los 9 y 26 años y la mortalidad en los treinta días siguientes. Este dato es de gran importancia y relevante, ya que evalúa un resultado crítico como es la muerte. Estudios previos con la misma metodología no han encontrado relación entre la vacunación y enfermedades como síndrome de Guillain-Barré⁴ o parálisis de Bell²; otros trabajos con distinta metodología no han descrito asociación entre vacunación y muerte⁵. Estos resultados apoyan claramente el beneficio de la vacunación en contra de los riesgos.

Aplicabilidad en la práctica clínica: según los datos recogidos en este trabajo, no se ha demostrado relación causal entre la vacunación y la muerte en los treinta días posvacunación. Esto añade un argumento más para promocionar la vacunación. Por la trascendencia de las conclusiones y aunque el diseño se muestra como robusto en su análisis, por su novedad y escasa implantación sería recomendable confirmar los resultados con diseños de confirmada solvencia.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Gallo P, López A. Sanidad investiga la muerte de una niña tras vacunarse contra el virus del papiloma humano. En: El Mundo [en línea] [consultado el 03/05/2016]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/09/14/mujer/1347653971.html>
2. Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N, Fireman B, Ray P, Rasgon B, *et al.* Immunization and Bell's palsy in children: a case-centered analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175:878-85.
3. Shapiro S. Invited commentary: Immunization and Bell's palsy in children. *Am J Epidemiol.* 2012;175:886-9.
4. Greene SK, Rett MD, Vellozzi C, Li L, Kulldorff M, Marcy SM, *et al.* Guillain-Barré syndrome, influenza vaccination, and antecedent respiratory and gastrointestinal infections: a case-centered analysis in the Vaccine Safety Datalink, 2009-2011. *PloS One.* 2013;8:e67185.
5. McCarthy NL, Weintraub E, Vellozzi C, Duffy J, Gee J, Donahue JG, *et al.* Mortality rates and cause-of-death patterns in a vaccinated population. *Am J Prev Med.* 2013;45:91-7.