

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Tiene la vacunación frente al rotavirus beneficios inesperados?

Fraile Astorga G¹, Molina Arias M²

¹EAP Can Rull. Sabadell. Barcelona. España.

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz.

Correspondencia: Garazi Fraile Astorga, garazifraile@hotmail.com

Palabras clave en español: vacunas contra rotavirus; autoinmunidad; diabetes mellitus tipo 1; enfermedad celíaca.

Palabras clave en inglés: rotavirus vaccines; autoimmunity; diabetes mellitus, type 1; celiac disease.

Fecha de recepción: 10 de septiembre de 2019 • **Fecha de aceptación:** 24 de septiembre de 2019

Fecha de publicación del artículo: 2 de octubre de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:30.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fraile Astorga G, Molina Arias M. ¿Tiene la vacunación frente al rotavirus beneficios inesperados? Evid Pediatr. 2019;15:30.

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=2019;15:30>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

¿Tiene la vacunación frente al rotavirus beneficios inesperados?

Fraile Astorga G¹, Molina Arias M²

¹EAP Can Rull. Sabadell. Barcelona. España.

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz.

Correspondencia: Garazi Fraile Astorga, garazifraile@hotmail.com

Artículo original: Hemming-Marjo M, Lähdeaho ML, Mäki M, Vesikari T. Rotavirus vaccination does not increase type 1 diabetes and may decrease celiac disease in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:539-41.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacunación con virus vivos atenuados frente a rotavirus no altera la prevalencia de diabetes tipo I, pero sí disminuye la prevalencia de enfermedad celíaca en niños y adolescentes. Se propone que el virus salvaje podría jugar un papel en la patogenia de la enfermedad celíaca y este efecto sería prevenido o reducido mediante la vacunación.

Comentario de los revisores: la vacuna con virus vivos atenuados frente a rotavirus no incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, e incluso, en este estudio, se asocia con un descenso de la prevalencia de enfermedad celíaca.

Palabras clave: vacunas contra rotavirus; autoinmunidad; diabetes *mellitus* tipo I; enfermedad celíaca.

Has rotavirus vaccine unexpected benefits?

Abstract

Authors' conclusions: rotavirus vaccination with live attenuated viruses did not alter the occurrence of diabetes mellitus type I but decreased the prevalence of celiac disease in childhood and adolescence. We propose that wild-type rotavirus may trigger celiac disease and the triggering effect can be prevented or reduced by rotavirus vaccination.

Reviewers' commentary: rotavirus vaccine does not increase the risk of developing autoimmune diseases and it is even associated in this study with a decrease in the prevalence of celiac disease.

Key words: rotavirus vaccines; autoimmunity; diabetes *mellitus*, type I; celiac disease.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar si aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en relación con la vacunación con virus vivos atenuados frente a rotavirus (RV), entre ellas la diabetes tipo I (DI) y la enfermedad celíaca (EC).

Diseño: estudio retrospectivo de cohortes.

Emplazamiento: extensión finlandesa de un ensayo clínico multinacional.

Población de estudio: entre los participantes (23 459) incluidos en el estudio REST¹, previo a la comercialización de la vacuna RotaTeq®, se obtuvo la dirección de 19 133 familias a las que se envió un cuestionario sobre el desarrollo en enfer-

medades autoinmunes entre 11 y 14 años tras la vacunación. A este cuestionario respondieron 5764 familias (que constituyen la muestra de este estudio). De ellos 3184 habían recibido la vacuna RV en época de lactante y 2580 habían recibido placebo.

Evaluación del factor de riesgo: administración de vacuna RV pentavalente de forma oral en tres dosis administrada a niños con inicio entre las 6 y 12 semanas de vida, en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado; la cohorte no expuesta recibió placebo.

Medición del resultado: la variable principal fue haber sido diagnosticado de alguna de las siguientes enfermedades autoinmunes durante los 11 años posteriores a la vacunación: artritis reumatoide (AR), tiroiditis, enfermedad inflamatoria

intestinal (EI), DI y EC. Así mismo, se preguntó por el año al diagnóstico, posibles tratamientos o medicaciones y cómo se llegó al diagnóstico. Además, en los casos con enfermedad autoinmune, se pidió el consentimiento para acceder al historial clínico del hospital donde fueron diagnosticados/tratados para verificar el diagnóstico, que fue otorgado por la mayoría de los participantes. Todos los diagnósticos de EC se realizaron con estudio histológico duodenal.

Resultados principales: 29 de los 2580 niños de la cohorte no expuesta se diagnosticaron de EC (prevalencia 1,11%, intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,78 a 1,6) frente a 19 de los 3184 de la cohorte vacunada (0,6%, IC 95: 0,38 a 0,93) ($p = 0,027$). La media de edad al diagnóstico en los no expuestos fue de 5,3 años y en grupo vacunado de 7,2 años. Veinticinco niños se diagnosticaron de DI en el grupo placebo (prevalencia del 0,97%) frente a 33 del grupo vacunado (prevalencia del 1,04%), diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0,810$). Once niños se diagnosticaron de AR en el grupo placebo (0,4%) frente a 19 (0,6%) en el grupo vacunado ($p = 0,731$). Se diagnosticaron 2 tiroiditis en la cohorte no expuesta y una en el grupo vacunado; así como 11 casos de EI igualmente distribuidos entre los dos grupos.

Conclusión: la vacunación frente a RV con virus vivos atenuados no aumenta el riesgo de DI y disminuye el de EC en niños y adolescentes. Se propone como explicación que el virus salvaje RV podría estar implicado en la patogenia de la EC y que este efecto podría ser prevenido o reducido mediante la vacunación con los virus atenuados.

Conflicto de intereses: uno de los autores recibe honorarios de las firmas farmacéuticas que fabrican vacunas y otro forma parte del comité científico de varias empresas biotecnológicas.

Fuente de financiación: los autores declaran que no se ha financiado por medio de la industria farmacéutica.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en 2006 se comercializa la vacuna frente a RV con virus atenuados (RotaTeq®) tras el estudio REST¹ de eficacia y seguridad llevado a cabo entre 2001-2003. La infección gastrointestinal por RV se ha implicado como desencadenante de autoinmunidad en el desarrollo de EC² y también en DI mediante la inducción de autoinmunidad por mimetismo molecular entre el péptido VP7 del RV y los anticuerpos anti-IA-2 y GAD65³. El presente estudio plantea si el virus atenuado vacunal podría tener el mismo efecto, por lo que se propone evaluar el incremento del riesgo de enfermedad autoinmune tras la vacunación.

Validez o rigor científico: estudio bien diseñado, con población de estudio y variable de exposición bien definidas, con un tamaño muestral grande, pero con una baja participación final respecto a la potencial población de estudio (solo un

30% de los encuestados retornaron el cuestionario completado), con el consiguiente riesgo de sesgo de selección. La medición del efecto (diagnóstico de enfermedad autoinmune) se basa en la respuesta de la familia y no en criterios clínicos independientes (riesgo de sesgo de memoria), aunque es cierto que en la mayor parte de los casos las familias dieron su consentimiento para consultar la historia clínica para verificar el diagnóstico. No se han tenido en cuenta factores de confusión, como podría ser el haber padecido infecciones intestinales o si tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes, que estuvieran distribuidas de forma irregular en ambas cohortes. Estas cuestiones podrían afectar a la validez interna.

Importancia clínica: la vacuna con virus atenuados frente a RV no parece aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en niños y adolescentes. Se observó una menor prevalencia de EC en vacunados frente a no vacunados, (0,6 frente a 1,11%). Esto supone un riesgo relativo de 0,53 (IC 95: 0,29 a 0,95) en la cohorte expuesta, con una fracción prevenible en expuestos del 46,91% (IC 95: 5,54 a 70,16) y una fracción prevenible poblacional del 25,91% (IC 95: 3,06 a 38,76)*, es decir, que en niños vacunados se evitaría un 47% de casos de EC, o un 26% de casos de EC si tomamos como referencia la población general. Este estudio tiene gran relevancia desde el punto de vista clínico, aunque sería preciso reproducirlo en otros, dadas sus limitaciones. Estos resultados van en concordancia con el estudio de Vesikari⁴, en el que se observa que el desarrollo de autoinmunidad en EC se ve aumentada en pacientes con infecciones gastrointestinales (entre ellas por RV) y que se reduce en aquellos vacunados por vacuna RV. Por contra en el estudio de Vaarala⁵ en población finlandesa concluye que la vacuna oral RV no modifica el riesgo de desarrollar EC ni DMI.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados del estudio se pueden extrapolar a nuestro medio. La vacuna frente a RV parece segura a largo plazo en cuanto al riesgo de desarrollar patología autoinmune. De confirmarse estos resultados tendría, además, el potencial beneficio de disminuir el riesgo de EC.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Rotavirus efficacy and safety trial (REST) study team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354:23-33.

* Cálculos a partir de los datos del estudio.

2. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, *et al.* Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2333-40.
3. Honeyman MC, Stone NL, Falk BA, Nepom G, Harrison LC. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J Immunol.* 2010;184:2204-10.
4. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briesse T, *et al.*; TEDDY study group. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15:694-702.e5.
5. Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, Leino T. Rotavirus vaccination and the risk of celiac disease or type 1 diabetes in Finnish children at early life. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36:674-5.