

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Editorial

Invaginación intestinal y vacunas frente a rotavirus: ¿es necesaria una vacuna frente a rotavirus en países industrializados?

Ortigosa del Castillo L

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

Correspondencia: Luis Ortigosa del Castillo, lortcas@gmail.com

Fecha de recepción: 15 de mayo de 2015 • Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2015
Fecha de publicación del artículo: 3 de junio de 2015

Evid Pediatr. 2015;11:21.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortigosa del Castillo L. Invaginación intestinal y vacunas frente a rotavirus: ¿es necesaria una vacuna frente a rotavirus en países industrializados? Evid Pediatr. 2015;11:21.

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;11:21>
©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Invaginación intestinal y vacunas frente a rotavirus: ¿es necesaria una vacuna frente a rotavirus en países industrializados?

Ortigosa del Castillo L

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

Correspondencia: Luis Ortigosa del Castillo, lortcas@gmail.com

El rotavirus (RV) es el principal agente causante de diarrea aguda infantil grave en todo el mundo, infectando prácticamente a todos los niños en los primeros cinco años de vida.

La mortalidad en países desarrollados es extremadamente baja, de hecho en España, en el periodo entre 1999 y 2012 solo se reportaron tres defunciones causadas por una infección por RV¹. Datos recientes indican que en España el RV es responsable de entre el 14% y el 30% de todos los casos de gastroenteritis, y una cuarta parte de ellos requieren hospitalización. También se asocia con una alta utilización de recursos sanitarios (visitas a urgencias y a Atención Primaria). La gastroenteritis por RV cuesta al Sistema Nacional de Salud español 28 millones de euros al año y causa la pérdida de la productividad en dos tercios de los padres (media de cuatro días)².

La persistencia en la infancia de una alta morbilidad por RV, independientemente de la mejoría de las condiciones higiénicas y sanitarias, sitúa a la vacunación como la única estrategia con posibilidad de impacto en la prevención de la enfermedad.

La primera vacuna autorizada para la prevención de la infección frente al RV fue una vacuna tetravalente recombinante (RRV-TV, RotaShield, Wyeth Lederle) que se introdujo en el calendario de inmunización infantil de EE. UU. en 1998. Se utilizó desde octubre de 1998 hasta julio de 1999, periodo durante el cual 600 000 lactantes recibieron casi 1,2 millones de dosis en un calendario que incluía tres dosis.

Los ensayos precomercialización de la vacuna habían identificado más casos de invaginación intestinal en niños vacunados que frente a placebo, con resultados no significativos estadísticamente. Sin embargo, la invaginación intestinal fue incluida como un efecto adverso potencial tras la inmunización en la ficha técnica. En marzo de 1999, el sistema de vigilancia de reacciones adversas a vacunas (VAERS) de EE. UU. había recibido 15 notificaciones de invaginación intestinal en niños vacunados, por lo que en julio de 1999 los Centros para la prevención y control de enfermedades estadounidenses (CDC) recomendaron la suspensión de la vacunación frente a rotavirus en espera de nuevas investigaciones.

La experiencia con la vacuna RRV-TV obligó a que el desarrollo clínico de nuevas vacunas de segunda generación frente a rotavirus: RV5 (pentavalente bovina-humana vacuna recombinante, RotaTeq[®], Merck) y RV1 (monovalente atenuada de rotavirus humano vacunas, Rotarix[®], GSK Biologicals), fueran sometidos a amplios estudios de seguridad en los ensayos clínicos previos a la autorización de ambas vacunas, con tamaños de muestra de más de 60 000 lactantes para cada una, no demostrándose en estos estudios precomercialización ninguna asociación con la invaginación intestinal, siendo autorizadas en el año 2006^{3,4}.

Aunque los resultados de estos dos estudios no mostraron riesgos significativos de invaginación con ninguna de las dos vacunas, se recomendó una vigilancia activa poscomercialización de ambas vacunas.

Desde que fueron autorizadas y comercializadas, las vacunas frente a RV se han relacionado con un descenso en la morbilidad y la mortalidad por gastroenteritis aguda en niños pequeños. Todas las vacunas frente a RV tienen asociado un pequeño riesgo de invaginación intestinal tras la primera o segunda dosis, pero el cociente beneficio/riesgo favorece fuertemente la utilización de estas vacunas, tanto en países desarrollados, como en países en vías de desarrollo^{5,7}. Todas las agencias reguladoras que han revisado y analizado los datos de seguridad de las vacunas frente a rotavirus, continúan manteniendo que los beneficios de la vacunación superan los riesgos y ningún país que haya introducido la inmunización sistemática en sus calendarios ha cuestionado esta situación. De hecho estas vacunas están recomendadas por distintos organismos internacionales y sociedades científicas^{8,9}.

En varios artículos recientes, se hace una recopilación de la evidencia actual sobre el uso de las vacunas frente a rotavirus, en los que se analizan los beneficios y riesgos potenciales (invaginación intestinal)^{10,11}.

El artículo de Glass *et al.*¹⁰, comienza haciendo referencia a los dos trabajos pivotaes en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de las vacunas pentavalente (RV5) y monovalente (RV1) frente a RV, publicados ocho años antes, en los que no se demostró aumento de invaginaciones intestinales^{3,4}. A lo

largo de dicho artículo se analizan los resultados de otros dos estudios, publicados por Weintraub y cols y por Yih y cols en 2014^{12,13}, y que fueron diseñados específicamente para evaluar los riesgos de invaginación intestinal tras la introducción de estas dos vacunas en el calendario de vacunaciones infantil de EE. UU. en el año 2007. Tras siete años de utilización, con cifras de nacimientos anuales de 4,5 millones de niños, se estima que la vacunación podría prevenir unas 53 000 hospitalizaciones y más de 170 000 visitas a Urgencias, con un riesgo de causar entre 45 a 213 casos de invaginación.

Como muy bien indica Glass en su artículo, apoyándose en los resultados de esos dos trabajos científicos, ¿cuál es, entonces, el mensaje para el médico o la enfermera que administra vacunas frente a rotavirus, y cuál es la implicación para la política vacunal en países desarrollados y en países con escasa renta? Seguramente, la abundancia de pruebas que se han ido acumulando en los países industrializados en los que se vacuna sistemáticamente frente a RV indica que puede ocurrir invaginación como consecuencia de la vacunación frente a rotavirus, pero el riesgo es bajo, sobre el orden de aproximadamente uno a cinco casos por 100 000 niños vacunados.

En otro artículo de reciente publicación, de Escolano *et al.*¹⁴, y comentado en este mismo número de *Evidencias en Pediatría* como un artículo valorado críticamente por Rivas Fernández *et al.*¹⁵, vuelve a ponerse en evidencia que existe un riesgo (bajo) de invaginación intestinal a los tres a siete días de la primera dosis de vacuna pentavalente RV5 frente a RV, pero aunque tal riesgo no supera a los beneficios, debería advertirse a los padres y familiares de los niños vacunados del riesgo potencial de invaginación intestinal, insistiéndose en la importancia de la vigilancia poscomercialización de estas vacunas. Los propios autores, en el encabezado de su artículo se preguntan si debemos asumir riesgos de invaginación para evitar formas graves de diarrea aguda.

Si bien algunos estudios poscomercialización muestran un mayor riesgo de invaginación entre los niños vacunados, fundamentalmente entre los días tres y siete tras la recepción de la primera dosis de vacuna, lo cierto es que a nivel individual no es posible establecer una relación causal entre los casos ocurridos y la vacuna administrada. No se ha determinado un mecanismo biológico que justifique un mayor riesgo de invaginación intestinal tras la vacunación con RotaTeq®. De hecho otros trabajos de revisión ofrecen resultados de casos de invaginación intestinal con infecciones por adenovirus no entéricos e infecciones por enterovirus¹⁶.

Por otro lado, si analizamos dos países de nuestro entorno, Reino Unido y Francia, podemos apreciar posturas radicalmente distintas en el manejo las recomendaciones de vacunación frente a RV en países industrializados.

El Reino Unido incluyó en julio de 2013 la vacunación frente a RV en el calendario sistemático de vacunaciones de ese país, tras una minuciosa evaluación de riesgos potenciales y

beneficios. En esa evaluación previa a la inclusión de la vacuna frente a RV en el calendario vacunal de los niños ingleses se estimó que la vacunación sistemática frente a RV podría evitar tres muertes anuales por complicaciones, 13 000 ingresos hospitalarios, 27 000 visitas a Urgencias y 74 000 visitas a los médicos de Atención Primaria de niños menores de cinco años, con un ahorro anual de 11 millones de libras esterlinas¹⁷. Los resultados demoledores de estos datos a favor de la vacunación, junto al análisis coste-efectividad y de seguridad de las vacunas, motivaron que el gobierno británico decidiese la implementación de la vacunación sistemática frente a RV en el calendario de vacunaciones inglés. En el último informe (mayo de 2015) del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido se reportan datos de eficacia y efectividad tras casi dos años de vacunación sistemática frente a RV¹⁸, y además no se han notificado reacciones adversas graves, ni han aumentado los casos de invaginación intestinal relacionados con la vacunación frente a RV en ese país.

Por el contrario, las autoridades sanitarias francesas acaban de emitir un informe en el que suspenden sus recomendaciones previas de vacunación universal frente a RV a todos los niños residentes en Francia, alegando motivos de seguridad respecto a los casos de invaginación relacionados con las vacunas frente a RV. En este informe, de fecha 21 de abril de 2015, el ministerio de sanidad francés retira la recomendación previa de vacunación general de los lactantes franceses, y aconsejan que se informe de este riesgo a los padres de los niños a los que se va a vacunar, para que estén alertas en caso de presentar síntomas de invaginación intestinal¹⁹.

No obstante, la autorización de comercialización de las vacunas frente a RV sigue vigente en Francia, debido a que mantiene una relación riesgo/beneficio favorable, y a día de hoy, las vacunas se encuentran en los canales de distribución de las farmacias francesas.

Hay que tener en cuenta que los casos de invaginación intestinal pueden ocurrir de manera espontánea en niños en ausencia de vacunación. De hecho, debemos recordar que la invaginación intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los dos meses y los dos años de vida. La mayoría de los casos son idiopáticos. Y en ocasiones, se ha relacionado con otros trastornos no implicados con las vacunas frente a RV, como puede ser con la enfermedad celíaca, tal como se ha comentado en un número anterior de *Evidencias en Pediatría*²⁰.

En Francia, el número de casos espontáneos de invaginación aguda en niños menores de un año se estima en unos 200-250 casos/año, con una tasa de incidencia de 25 a 30 por 100 000 nacimientos. La vacuna RV5 se comercializó en Francia desde principios de 2007 y, desde entonces, se han distribuido más de 400 000 dosis en Francia. La información sobre el riesgo de invaginación intestinal se incluyó en la ficha técnica de RotaTeq® en 2011 y fue actualizada en 2014. Dicho riesgo fue tenido en cuenta en el momento de su recomendación en Francia, el 29 de noviembre de 2013.

Se han comunicado dos casos de invaginación con desenlace fatal en Francia tras vacunación frente a rotavirus, uno de ellos tras Rotarix® y el otro tras la tercera dosis de RotaTeq®. Este caso ocurrió en 2012 pero se ha notificado en 2014. Es importante recordar que un tratamiento rápido y adecuado de la invaginación mejora enormemente el pronóstico. Este ha sido de hecho el objetivo de la comunicación de la agencia francesa a los profesionales sanitarios.

En relación al caso de muerte, no se puede confirmar el papel que jugó la vacuna. Este caso se notificó después de la tercera dosis de RotaTeq®, mientras que según los datos de vigilancia postautorización de la vacuna, el riesgo de invaginación se asocia, por lo general, con los siete días siguientes a la vacunación tras la primera dosis. La invaginación es una urgencia médica independientemente de si se produce tras una vacunación o no. En la mayoría de los casos (90%) un rápido y adecuado tratamiento permite reducir la invaginación mediante enema, sin necesidad de recurrir a cirugía. Además, parece probable que las complicaciones hayan sido consecuencia de un retraso en el diagnóstico y manejo de la invaginación.

Esta reciente decisión de las autoridades sanitarias francesas contrasta con la postura de las agencias reguladoras y los responsables sanitarios de los demás países, que mantienen sus recomendaciones de uso de las vacunas frente a RV. De hecho, la vacunación frente a RV está recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los lactantes en todos los países del mundo, y desde su introducción en los calendarios nacionales de vacunación de más de 77 países (datos a fecha de 1 de abril de 2015), los beneficios sobre la salud han sido inmensos, con descensos en la morbimortalidad debida a estas infecciones gastrointestinales.

En España, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría mantiene en sus recomendaciones anuales, desde el año 2008, que las vacunas frente a RV son beneficiosas para todos los niños y que su administración supera los riesgos potenciales de invaginación²¹.

En el informe técnico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, citado al principio de nuestro artículo, sobre la utilidad terapéutica de las vacunas frente a RV, se mantiene que el perfil de seguridad de estas vacunas es bueno, y que las reacciones adversas más comúnmente notificadas son irritabilidad, fiebre, diarrea y vómitos. En el mismo informe se dice que los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en distintos países, indican que las vacunas frente a RV conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente dentro de los siete días tras la vacunación, y que se han observado hasta seis casos adicionales por cada 100 000 lactantes en EEUU y Australia respecto a la incidencia basal de 33 a 101 casos por cada 100 000 lactantes por año, respectivamente¹.

La OMS advierte que se debe realizar una planificación apropiada para la comunicación de las reacciones adversas y un

entrenamiento adecuado para la detección precoz de los síntomas de invaginación intestinal por parte de los profesionales de la salud⁹.

Para concluir con nuestros comentarios en este editorial, coincidimos con Glass en su editorial de *NEJM* de enero de 2014, otros interrogantes permanecen abiertos en la actualidad: ¿es similar el riesgo de invaginación con las dos vacunas? ¿Cuál es el mecanismo para que se produzca este efecto adverso? ¿Podemos identificar a un subgrupo de lactantes de riesgo alto para el desarrollo de esta complicación? ¿Se pueden extrapolar estos hallazgos desde los países industrializados a países en vía de desarrollo, donde el riesgo de muertes por infecciones por rotavirus es mayor?¹⁰

Todas estas preguntas deben ir siendo contestadas adecuadamente durante los próximos meses, pero mientras tanto debemos mantener una vigilancia activa de las reacciones adversas de las vacunas frente a rotavirus, fundamentalmente de la posibilidad de invaginación intestinal, informando a los padres de los niños que van a ser vacunados de los beneficios y riesgos de estas vacunas, y explicando claramente los signos de alarma de invaginación intestinal, para poder actuar con rapidez y evitar las complicaciones de un diagnóstico diferido. Paralelamente, es muy importante reportar al Sistema Español de Farmacovigilancia cualquier sospecha de invaginación asociada a las vacunas frente a RV²².

Por tanto, podríamos concluir que, en el momento actual, el balance riesgo-beneficio sigue siendo favorable a la vacunación frente a RV, no solo en los países en vías de desarrollo, sino en países industrializados. Las principales agencias reguladoras y las sociedades científicas (en España, la Asociación Española de Pediatría, por medio de su Comité Asesor de Vacunas) consideran que la vacunación frente al rotavirus constituye una medida preventiva recomendable para todos los niños de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de utilidad terapéutica de las vacunas frente a rotavirus. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 01/06/2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/infUtilTerap_Rotarix+Rotateq.pdf
2. Álvarez Aldeán J, Aristegui J, López-Belmonte JL, Pedrós M, Sicilia JG. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine*. 2014; 24;32:3740-51.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Eng J Med*. 2006;354:23-33.
4. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Shael I, Velásquez R, Abate H, Breuer T, Costa-Clemens SA, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Eng J Med*. 2006;354:11-22.

5. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, de Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364:2283-92.
6. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, Cortese MM, DeStefano F, Parashar UD. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:1339-48.
7. Buttery JP, Standish J, Bines JE. Intussusception and rotavirus vaccines: consensus on benefits outweighing recognized risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:772-3.
8. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V. European society for paediatric infectious diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:635-43.
9. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 December 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89:53-60.
10. Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines—balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*. 2014;370:568-70.
11. Desai R, Cortese MM, Meltzer MI, Shankar M, Tate JE, Yen C, et al. Potential intussusception risk versus benefits of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1-7.
12. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;37:513-9.
13. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370:503-12.
14. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine*. 2015;33:1017-20.
15. Rivas Fernández MA, Río-García MD. Vacuna del rotavirus: ¿debemos asumir riesgo de invaginación para evitar formas graves de GEA? *Evid Pediatr*. 2015;11:24.
16. Minney-Smith CA, Levy A, Hodge M, Jacoby P, Williams SH, Carcione D, et al. Intussusception is associated with the detection of adenovirus C, enterovirus B and rotavirus in a rotavirus vaccinated population. *J Clin Virol*. 2014;61:579-84.
17. PHE Monthly National Norovirus and Rotavirus Report. EN: GOV. UK [en línea] [consultado el 02/0/2015]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/426482/GEZlreportTableNew06052015.pdf
18. Clark A, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds WJ, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine*. 2014;32:3604-10.
19. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. En: Haut Conseil de la santé publique [en línea] [consultado el 01/06/2015]. Disponible en: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>
20. Ibáñez Pradas V, Cuervo Valdés JJ. Los niños con invaginación intestinal idiopática podrían presentar una prevalencia mayor de enfermedad celíaca. *Evid Pediatr*. 2013;9:46.
21. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:44.e1-44.e12
22. Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Notificación online. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 01/06/2015]. Disponible en: <https://www.notificaram.es/>