

## **Vigilancia post-mercadeo de la invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq®— Estados Unidos, 1 de febrero, 2006–15 de febrero, 2007**

El rotavirus es la principal causa de gastroenteritis grave en niños menores de 5 años en todo el mundo. En febrero de 2006, se autorizó en Estados Unidos una nueva vacuna contra el rotavirus: RotaTeq® (Merck and Co., West Point, Pennsylvania). El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP por su sigla en inglés) la recomendó para la vacunación de rutina de lactantes en los EE.UU. en 3 dosis administradas por vía oral a los 2, 4 y 6 meses (1). Debido a que una vacuna anterior, Rotashield® (Wyeth Laboratories, Marietta, Pennsylvania), fue retirada del mercado de los EE.UU. en 1999, después de que la vigilancia post-mercadeo identificara una asociación<sup>1</sup> con la invaginación intestinal (una rara forma de obstrucción intestinal) (2), la seguridad de RotaTeq fue evaluada en un estudio clínico previo a su autorización en que participaron 71.725 lactantes que recibieron la vacuna o el placebo (3). En este estudio controlado, no hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de invaginación intestinal durante el período de 42 días luego de la vacunación con RotaTeq. No obstante, la vigilancia post-mercadeo de la invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq es necesaria debido a las posibles diferencias en las características de los lactantes que recibieron la vacunación de rutina y aquellos que participaron en los estudios clínicos. Además, el gran número de lactantes que fue vacunado representa una oportunidad para detectar la invaginación intestinal que se presenta con baja frecuencia luego de la vacunación. Este informe presenta datos correspondientes al primer año de vigilancia post-mercadeo de la invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq en los Estados Unidos, centrándose especialmente en todas las notificaciones de invaginación intestinal recibidas por el Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS por su sigla en inglés) entre el 1 de febrero de 2006 y el 15 de febrero de 2007. Hasta el 15 de febrero de 2007, la vigilancia post-mercadeo no sugería una asociación entre la vacunación con RotaTeq y la invaginación intestinal. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por su sigla en inglés) reafirman las recomendaciones de políticas de vacunación en los Estados Unidos para vacunar con RotaTeq a los lactantes de 2, 4 y 6 meses.

En los Estados Unidos, la seguridad post-mercadeo de RotaTeq está siendo monitoreada conjuntamente por los CDC y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) tanto a través de la evaluación de las notificaciones al VAERS como de la vigilancia activa usando la base de datos del proyecto Vaccine Safety Datalink (VSD) (4,5). Merck and Co. también está llevando a cabo un estudio observacional post-mercadeo, que monitoreará en los Estados Unidos la ocurrencia de invaginación intestinal en 44.000 lactantes durante los 30 días posteriores a la vacunación con RotaTeq. VAERS es un sistema nacional de vigilancia pasivo que recibe notificaciones de parte de diversas fuentes (fabricantes de vacunas, proveedores de atención de salud, programas de inmunización y quienes recibieron la vacuna) acerca de eventos adversos que ocurren luego de la vacunación (4). Las notificaciones recibidas en VAERS sobre eventos adversos serios ocurridos luego de la vacunación con RotaTeq son revisadas a diario por médicos y epidemiólogos de los CDC y la FDA. Se contacta a proveedores de atención en salud para verificar los diagnósticos y obtener información clínica adicional y conocer el historial de vacunas. El proyecto VSD es un esfuerzo colaborativo entre los CDC y grandes organizaciones de mantenimiento de la salud (Health Maintenance Organizations-HMO) de los EE.UU. que

---

<sup>1</sup>La probabilidad de invaginación intestinal durante los 3–7 días luego de la dosis 1 de Rotashield fue 37 veces mayor entre los lactantes vacunados que entre los que no recibieron la vacuna.

permite relacionar los datos computarizados sobre vacunación con eventos médicos (5). Debido al bajo número de dosis de RotaTeq administradas que se han notificado al proyecto VSD a la fecha, el presente análisis se centra en los datos del VAERS.

Con el fin de evaluar una posible asociación entre la invaginación intestinal y la vacunación con RotaTeq, se comparó el número de casos notificados al VAERS de invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq con el número de casos de invaginación intestinal que se esperaba ocurriera espontáneamente (es decir, la ocurrencia basal de casos de invaginación intestinal). Debido a que la frecuencia basal de invaginación intestinal y el número de dosis de vacuna administradas varían de manera considerable según la edad, el análisis fue estratificado de acuerdo a tres grupos etarios (6–14 semanas, 15–23 semanas, y 24–35 semanas). Se compararon las notificaciones observadas de invaginación intestinal con el número esperado de casos de invaginación intestinal en los tres grupos etarios dentro de los períodos comprendidos entre los días 1–21 y 1–7 luego de la vacunación con RotaTeq. Estos períodos fueron seleccionados basándose en los potenciales períodos de riesgo identificados en la experiencia con Rotashield y la hipótesis de que todo posible riesgo de invaginación intestinal requiere que el virus contenido en la vacuna se replique en el tracto intestinal, lo que según los estudios clínicos de RotaTeq ocurriría 1–15 días después de la vacunación (1–3).

La frecuencia basal de invaginación intestinal para los tres grupos etarios fueron determinadas a partir de las altas hospitalarias clasificadas según el código de la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión* para la invaginación intestinal (560.0). Estas altas corresponden a datos de los centros participantes del proyecto VSD para el período 2000–2004, cuando aún no se estaba usando ninguna vacuna contra el rotavirus. Se calculó el número de casos basales esperados para los períodos de riesgo de 1–21 días y de 1–7 días multiplicando las frecuencias basales de invaginación intestinal según VSD en cada grupo etario por el número estimado de dosis de vacunas administradas a dicho grupo etario. Estos cálculos se basaron en los siguientes supuestos: 1) que las dosis administradas de la vacuna correspondían aproximadamente al número total de dosis de RotaTeq distribuidas por el fabricante entre el 1 de febrero de 2006 y el 31 de enero de 2007; y 2) que la distribución nacional de dosis de la vacuna a lactantes de estos tres grupos etarios correspondía aproximadamente a la distribución de las dosis de vacunas administradas a cada uno de los tres grupos etarios en el VSD. Se calculó la razón entre las tasas de notificación (reporting rate – RR) observadas versus las esperadas con un intervalo de confianza (IC) de 95%, usando la distribución de Poisson estratificado por edad.

## **Notificaciones al VAERS**

Entre el 1 de febrero de 2006 y el 15 de febrero de 2007, el VAERS recibió 567 notificaciones de eventos adversos ocurridos luego de la vacunación con RotaTeq, incluidas 35 notificaciones de invaginación intestinal (Figura 1) que fueron confirmadas usando la definición de caso de Brighton Collaboration (6). De estos 35 casos, 17 (49%) ocurrieron en lactantes dentro de los días 1–21 luego de la vacunación, incluidos 11 (31%) que ocurrieron dentro de los días 1–7 luego de la vacunación. En los otros 18 casos, el inicio de la invaginación intestinal se produjo entre los días 22–73, con excepción de uno, en que el inicio de la invaginación se presentó el mismo día de la vacunación (Figura 1).

Las 17 notificaciones sobre invaginación intestinal que ocurrieron dentro de los días 1–21 luego de la vacunación fueron confirmadas a través de imagenología (enema de bario o ecografía). De estos 17 casos, nueve (53%) ocurrieron luego de la dosis 1, ocho (47%) luego de la dosis 2 y ninguno después de la dosis 3 de la vacuna (Figura 2). Diez (59%) lactantes requirieron cirugía (incluidos cinco que necesitaron una resección intestinal); y en siete (41%) lactantes, la

invaginación intestinal se resolvió mediante una reducción por enema o de manera espontánea (Tabla 1).

### **Cálculos observados versus cálculos esperados**

Al 31 de enero de 2007, el fabricante había distribuido 3,6 millones de dosis de RotaTeq (Merck, datos no publicados, 2007). Según los datos del VSD, aproximadamente el 57%, 31% y 12% de estas dosis habían sido distribuidas entre lactantes de 6–14, 15–23 y 24–35 semanas, respectivamente; aproximadamente el 61% correspondía a la dosis 1, el 30% a la dosis 2, y el 9% a la dosis 3. Utilizando datos del VSD para el período 2000–2004, la frecuencia basal de invaginación intestinal fue de 18,1 por 100.000 años-persona a las 6–14 semanas; 32,5 por 100.000 años-persona a las 15–23 semanas; y 42,5 por 100.000 años-persona a las 24–35 semanas. Al aplicar estas frecuencias basales de invaginación intestinal a las dosis que se estima fueron distribuidas por grupo etario, se calculó un número esperado de 52 casos de invaginación intestinal para el período de 1–21 días luego de la vacunación; se esperaba que 17 de estos casos ocurrieran 1–7 días luego de la vacunación. Por el contrario, se notificó al VAERS 17 casos de invaginación intestinal que ocurrieron dentro de los días 1–21 luego de la vacunación, incluidos 11 que ocurrieron 1–7 días luego de la vacunación. Así, el número de casos de invaginación intestinal notificados al VAERS no superó las tasas basales de invaginación intestinal ajustadas por edad correspondientes a los períodos comprendidos entre los días 1–21 (RR = 0,32; IC = 0,17–0,55) ni 1–7 (RR = 0,61; IC = 0,29–1,18) luego de la vacunación con RotaTeq (Tabla 2).

### **Resultados en base al VSD**

Entre el 1 de febrero de 2006 y el 15 de febrero de 2007, se administró un total de 28.377 dosis de RotaTeq a lactantes en organizaciones de mantenimiento de la salud monitoreadas por el VSD. No se informaron casos de invaginación intestinal en el período de 30 días luego de la vacunación entre los lactantes que recibieron la vacuna. Por el contrario, durante el mismo período (30 días luego de la vacunación) se informaron ocho casos de invaginación intestinal entre aproximadamente 240.110 lactantes del mismo grupo etario, pero que recibió vacunas distintas a RotaTeq.

**Informe de:** *E Belongia, MD, Marshfield Clinic, Marshfield, Wisconsin. H Izurieta, MD, MM Braun, MD, R Ball, MD, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Admin. P Haber, MPH, J Baggs, PhD, E Weintraub, MPH, P Gargiullo, PhD, C Vellozzi, MD, J Iskander, MD, Immunization Safety Office, Office of the Chief Science Officer; M Patel, MD, U Parashar, MBBS, M Cortese, MD, J Gentsch, PhD, G Wallace, MD, D Bartlett, MPH, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (proposed), CDC.*

**Nota editorial:** La invaginación intestinal es la causa más común de obstrucción intestinal aguda en lactantes de <1 año. Si bien se ha asociado la invaginación intestinal a muchas etiologías (por ejemplo, infección por adenovirus o divertículo de Meckel), a menudo no se conoce su causa. En los Estados Unidos, ocurren aproximadamente 1.200–1.400 casos de invaginación intestinal al año, incluso sin vacunación contra el rotavirus (7). El uso de datos de vigilancia para determinar si existe una asociación entre RotaTeq y la invaginación intestinal requiere una cuidadosa evaluación del número de casos observados luego de la vacunación, en comparación con el número esperado de casos, basándose en la frecuencia basal de invaginación intestinal.

Los datos de vigilancia post-mercadeo disponibles a la fecha no sugieren que exista una relación entre RotaTeq y la invaginación intestinal. El número de casos notificados al VAERS de invaginación intestinal en lactantes vacunados con RotaTeq no supera al número de casos basales esperados para el período de 1–7 días ni para el período de 1–21 días luego de la vacunación. Dentro de cada grupo etario, que corresponde al riesgo luego de cada una de las 3 dosis de

RotaTeq, el número observado de notificaciones también se encuentra dentro del rango esperado (Tabla 2). Además, no se detectaron casos de invaginación intestinal en el período de 30 días luego de la vacunación de más de 28.000 lactantes incluidos en el VSD que habrían recibido la vacuna RotaTeq. No obstante, debido a que es posible que no se notifique al VAERS todos los casos ocurridos y al bajo número de lactantes incluidos en el VSD y que han sido vacunados con RotaTeq a la fecha, no se puede descartar la posibilidad de que con el tiempo se observe un aumento del riesgo de invaginación intestinal (o algún otro evento adverso).

Si bien los 17 casos de invaginación intestinal que ocurrieron en lactantes durante los días 1–21 luego de la vacunación con RotaTeq no superan el número esperado para este período de riesgo, la mayoría de estos casos (11 [65%]) ocurrió durante los días 1–7 luego de la vacunación. En 5 de estos 11 lactantes, el inicio de la invaginación intestinal se produjo en octubre de 2006. La evidente acumulación de informes sobre casos de invaginación intestinal ocurridos durante la semana posterior a la vacunación, podría explicarse por las características de las notificaciones que se envían al VAERS, que suelen ser más completas para los eventos adversos serios que ocurren poco después de la vacunación (4). No está clara la razón por la cual se presentó un gran número de notificaciones durante los primeros 7 días luego de la vacunación durante el mes de octubre. Este patrón temporal no es consistente con el patrón de datos de distribución por mes de la vacuna. A medida que se disponga de más datos, se examinará con mayor exhaustividad el significado de la evidente acumulación de casos de invaginación intestinal durante la semana posterior a la vacunación con RotaTeq.

Los datos del VAERS deben interpretarse cuidadosamente debido a las limitaciones propias de la vigilancia pasiva. Una limitación del VAERS consiste en que no todos los eventos adversos son notificados. No obstante, el alto nivel de conciencia de parte de los pediatras y los médicos de familia de los EE.UU. (8) respecto de la asociación entre la vacuna anterior Rotashield y la invaginación intestinal, probablemente haya aumentado el número de notificaciones de eventos adversos relacionados con RotaTeq enviadas al VAERS. Esta conclusión se ve respaldada por la reacción frente al cambio en la etiqueta de la vacuna RotaTeq realizado por Merck el 13 de febrero de 2007 (junto con una notificación de salud pública emitida por la FDA [disponible en <http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>] de gran cobertura en los medios de comunicación y amplia difusión entre los pediatras); la nueva rotulación incluye la invaginación intestinal como un evento adverso que puede presentarse luego de la vacunación y que debe ser reportado. Si bien la alerta inicial de salud pública para Rotashield publicada el 16 de julio de 1999 se tradujo en aproximadamente 42 informes adicionales (casos históricos que ocurrieron antes del cambio de etiqueta) de invaginación intestinal notificados al VAERS, hasta el 2 de marzo de 2007 el reciente cambio en la etiqueta de RotaTeq había generado notificaciones de sólo cinco casos adicionales. Sólo una de estas notificaciones ocurrió dentro de los días 1–21 luego de la vacunación con RotaTeq. La inclusión de este caso en el análisis no afectará las conclusiones de este informe.

Los hallazgos contenidos en este informe están sujetos al menos a dos limitaciones adicionales. En primer lugar, no se pudo determinar la proporción de las dosis de RotaTeq distribuidas que efectivamente habían sido administradas. Si se sobreestimara el número de dosis administradas, disminuiría el número de casos basales esperados y aumentaría la probabilidad de que existiera una asociación entre la vacuna y el riesgo de invaginación intestinal. En segundo lugar, si bien se utilizaron los datos más sólidos disponibles para estimar las frecuencias basales de hospitalizaciones por invaginación intestinal, no se ha verificado cuán precisos y completos son estos datos. Un estudio preliminar sugiere que los diagnósticos de alta hospitalaria podrían no incluir algunos casos de invaginación intestinal, como por ejemplo aquellos tratados en servicios ambulatorios (salas de emergencia, unidades de hospitalización transitoria o unidades de

observación por 23 horas) (9); así, podría haberse subestimado la incidencia normal de invaginación intestinal. Además, los datos codificados electrónicamente sobre invaginación intestinal podrían no representar casos reales (10). Dependiendo del efecto de estos factores, la probabilidad de descubrir una asociación entre la vacuna y la invaginación intestinal podría aumentar o disminuir.

El número de notificaciones recibidas en el VAERS de casos de invaginación intestinal ocurridos luego de la administración de RotaTeq no ha superado el número esperado conforme a las tasas basales. La vacuna RotaTeq se recomienda para todos los lactantes de 2, 4 y 6 meses de edad. Se recuerda a los proveedores de atención en salud que la primera dosis debe administrarse sólo a lactantes de 6–12 semanas de edad, y la serie completa debe administrarse en su totalidad antes de las 32 semanas (1). Los CDC y la FDA continuarán monitoreando los eventos adversos notificados después de la vacunación con RotaTeq. Se recomienda que todas las personas notifiquen al VAERS los casos de invaginación intestinal o cualquier evento adverso que se presente tras la vacunación con RotaTeq u otra vacuna. Los informes pueden ser enviados de manera segura en línea desde <http://www.vaers.hhs.gov> o por fax al 877-721-0366. Para obtener formularios de reporte de casos y más información al respecto, comuníquese al teléfono 800-822-7967.

#### Referencias

1. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR-12).
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001;344: 564–72.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23–33.
4. Rosenthal S, Chen R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. Am J Public Health 1995;85:1706–9.
5. Mullooly J, Drew L, DeStefano F, et al. Quality of HMO vaccination databases used to monitor childhood vaccine safety. Vaccine Safety DataLink Team. Am J Epidemiol 1999;149:186–94.
6. Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2004;22:569–74.
7. Tai JH, Curns AT, Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccination and intussusception: can we decrease temporally associated background cases of intussusception by restricting the vaccination schedule? Pediatrics 2006;118:e258–64.
8. Kempe A, Daley MF, Parashar UD, et al. Will pediatricians adopt the new rotavirus vaccine? Pediatrics 2007;119:1–10.
9. Staat MA, Roberts N, Bernstein DI. Epidemiology and clinical features of intussusception in children <24 months of age in Hamilton County, Ohio [abstract]. Pediatr Res 2000;49:242A.
10. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. Pediatr Infect Dis J 2001;20:410–6.

**TABLA 1. Número de notificaciones al VAERS\* de invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq®, según características seleccionadas e intervalo de inicio en días— Estados Unidos, 1 de febrero, 2006 — 15 de febrero, 2007**

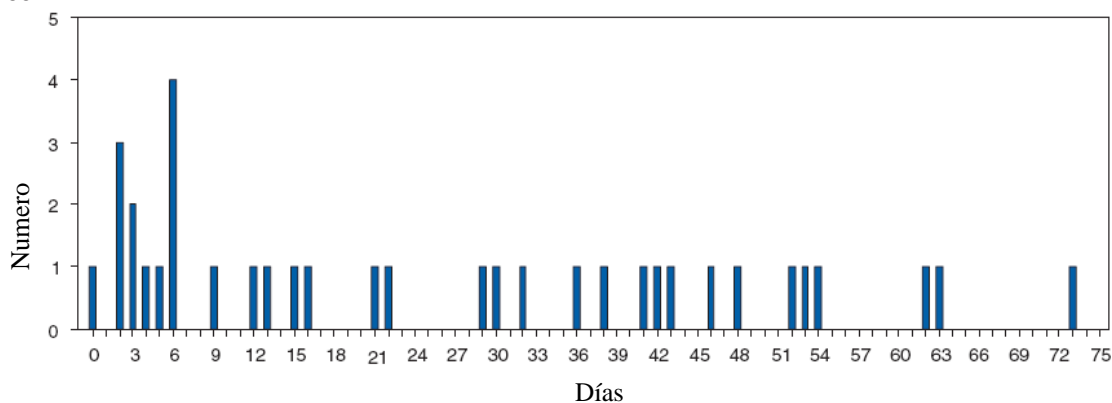
Característica	Nº total de informes		1–21 días luego de la vacunación		>21 días luego de la vacunación †	
	(N=35)	(%)	(n=17)	(%)	(n=18)	(%)
<b>Sexo</b>						
Masculino	15	(43)	6	(35)	9	(50)
Femenino	16	(46)	11	(65)	5	(28)
Desconocido	4	(11)	0		4	(22)
<b>Número de dosis §</b>						
1	15	(43)	9	(53)	6	(33)
2	14	(40)	8	(47)	6	(33)
3	6	(17)	0		6	(33)
<b>Tratamiento</b>						
Enema de bario	13	(37)	7	(41)	6	(33)
Reducción quirúrgica	12	(34)	5	(29)	7	(39)
Resección quirúrgica	8	(23)	5	(29)	3	(17)
Resolución espontánea	2	(6)	0		2	(11)
<b>Edad (semanas)</b>						
Edad promedio al momento de la vacunación	17		16		18	
Edad promedio al inicio de la invaginación intestinal	21		17		24	

\* Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas.

† Incluye un informe de inicio ocurrido el día de la vacunación.

§ Indica la dosis de vacuna administrada inmediatamente antes del inicio de la invaginación intestinal.

**FIGURA 1. Número de notificaciones al VAERS\* de invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq®, según intervalo de inicio en días— Estados Unidos, 1 de febrero, 2006–15 de febrero, 2007**



\*Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas.

**TABLA 2. Número de notificaciones al VAERS\* de invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq® y número esperado† de casos de invaginación intestinal, por período de inicio y grupo etario— Estados Unidos, 1 de febrero, 2006–15 de febrero, 2007**

Grupo etario (semanas) §	1–7 días después de la vacunación		1–21 días después de la vacunación	
	Nº de casos VAERS	Nº de casos esperados	Nº de casos VAERS	Nº de casos esperados
6-14	5	7	7	21
15-23	6	7	9	21
24-35	0	3	1	10
<b>Total</b>	<b>11¶</b>	<b>17</b>	<b>17¶</b>	<b>52</b>

\* Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas.

†Basado en tasas basales según el Vaccine Safety Datalink para invaginación intestinal durante el período 2000–2004 y datos de distribución de Merck and Co. para RotaTeq.

§Edad al inicio del síntoma.

¶Razón de tasa de notificación (RR) entre casos VAERS y casos esperados: 1–7 días luego de la vacunación, RR = 0,61 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 0,29–1,18); 1–21 días luego de la vacunación, RR = 0,32 (IC = 0,17–0,55).

**FIGURA 2. Número de notificaciones al VAERS\* de invaginación intestinal 1–21 días luego de la vacunación con RotaTeq®, según número de dosis† e intervalo de inicio en días— Estados Unidos, 1 de febrero, 2006– 15 de febrero, 2007**

\* Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas.

†Indica la dosis de vacuna administrada inmediatamente antes del inicio de la invaginación intestinal. No se informaron casos después de la dosis 3 dentro de los días 1–21 luego de la vacunación.

