

INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS

Este informe está destinado al personal sanitario

Fecha de elaboración del informe: 6 de febrero de 2015

Versión: 3

La enfermedad causada por rotavirus

El rotavirus es la principal causa de gastroenteritis infantil a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo. La mortalidad en países desarrollados es extremadamente baja, de hecho en España, en el período entre 1999 y 2012 sólo se consignaron tres defunciones causadas por una infección con rotavirus (un niño que aún no había cumplido un mes de edad en el año 2000, un niño menor de un año en 2007 y un niño de un año en 2008)¹. Los países con sistemas de salud universales, en los que la terapia de rehidratación es de fácil acceso, no presentan mortalidad causada por rotavirus o es casi inexistente.

Se estima que a la edad de cinco años, prácticamente todos los niños se han infectado al menos una vez por un rotavirus. La infección en adultos generalmente es asintomática. En estudios de cohortes de niños seguidos desde el nacimiento hasta los dos años de vida, se ha demostrado que hasta el 50% de las infecciones por rotavirus son asintomáticas. Las infecciones primarias son frecuentemente más sintomáticas que las reinfecciones².

Los rotavirus dañan el revestimiento de enterocitos de las vellosidades intestinales, dando lugar a una absorción reducida y diarrea. Las manifestaciones clínicas son: cuadro de gastroenteritis aguda con diarrea, vómitos y fiebre, pudiendo acompañarse de deshidratación y afectación importante del estado general³.

En un caso típico, tras una incubación de uno a tres días, la enfermedad comienza de forma súbita. Los síntomas gastrointestinales desaparecen normalmente después de entre tres y siete días, pero pueden durar hasta dos o tres semanas. El tratamiento para la gastroenteritis severa causada por rotavirus es el aporte de fluidos con el objetivo de rehidratar al individuo.

El diagnóstico de la gastroenteritis causada por rotavirus requiere confirmación por laboratorio.

Historia de la vacuna

En 1998 se aprobó la primera vacuna frente a rotavirus (RotaShield, Wyeth Lederle) y se introdujo en el calendario de vacunación infantil en EEUU ese mismo año, pero se retiró un año después debido a su asociación con casos de invaginación intestinal.

En 2006 se autorizaron dos nuevas vacunas, RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD) y Rotarix (GlaxoSmithKline) en la Unión Europea y, por lo tanto, en España. Ambas son vacunas vivas atenuadas de administración oral.

Vacunas disponibles

Actualmente hay dos vacunas frente a rotavirus autorizadas en España: RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD) y Rotarix (GlaxoSmithKline), ver Tabla 1.

La vacuna RotaTeq es una vacuna pentavalente viva atenuada de administración oral compuesta por cinco virus recombinantes desarrollados a partir de cepas de virus parentales de origen humano o bovino y crecidos en células Vero.

La vacuna Rotarix es una vacuna monovalente viva atenuada de administración oral compuesta por una única cepa de rotavirus de origen humano atenuada mediante pases seriados en células.

Actualmente la vacuna Rotarix no está comercializada en España debido a la detección en 2010 del genoma completo de un circovirus porcino (PCV) en lotes comerciales de la vacuna. El laboratorio titular de esta vacuna se encuentra en vías de obtención de una vacuna libre de circovirus.

Tabla 1. Vacunas frente a rotavirus autorizadas en España.

Nombre de la vacuna	Laboratorio Titular	Virus recombinante y cepa que contiene	Indicada para grupo de edad	Posología
RotaTeq	Sanofi Pasteur MSD	Serotipo G1 Serotipo G2 Serotipo G3 Serotipo G4 Serotipo P1A[8]	6 a 32 semanas de edad	3 dosis con intervalos de al menos 4 semanas
Rotarix	GlaxoSmithKline	Cepa RIX 4414, de origen humano	6 a 24 semanas de edad	2 dosis con intervalos de al menos 4 semanas

Eficacia de las vacunas frente al rotavirus

El mecanismo inmunológico por el cual estas vacunas protegen frente a la gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una correlación entre la respuesta de anticuerpos a la vacunación y la protección frente a gastroenteritis por rotavirus, aunque en general se considera importante la respuesta inmune a las proteínas VP4 y VP7 de rotavirus.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos con ambas vacunas para estudiar la eficacia frente a la gastroenteritis producida por los genotipos más comunes de rotavirus: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. En estos ensayos clínicos, realizados en



países de Europa, Norteamérica y Sudamérica, se ha demostrado una efectividad del 90-100% en la prevención de la gastroenteritis grave causada por rotavirus y del 74-85% en la prevención de la infección por rotavirus de cualquier gravedad⁵.

Hasta la fecha se dispone de sólidos indicios poblacionales que apuntan a que la vacuna, debido a una reducción de la transmisión del rotavirus desde los vacunados, puede proporcionar una protección indirecta a los no vacunados⁶.

En base a la evidencia generada en ensayos clínicos, ni la lactancia materna ni el hecho de ser prematuro reducen la respuesta a la vacunación frente a rotavirus.

Se recomienda consultar las Fichas Técnicas correspondientes para conocer los detalles de los ensayos clínicos realizados con cada vacuna⁷.

Seguridad

El perfil de seguridad de las vacunas frente al rotavirus es bueno. Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son irritabilidad, fiebre, diarrea y vómitos.

Los ensayos clínicos de seguridad previos a la autorización de ambas vacunas frente a rotavirus y que incluyeron alrededor de 128.000 lactantes en total, no mostraron evidencias de un aumento en el riesgo de invaginación intestinal tras la vacunación frente al rotavirus (ver los EPAR, European Public Assessment Report, previos a la autorización de ambas vacunas^{17,18}). No obstante, debido a que la primera vacuna autorizada frente a rotavirus (RotaShield, Wyeth Lederle) tuvo que ser retirada debido a su asociación con el aumento de casos de invaginación intestinal, se requirió que las vacunas RotaTeq y Rotarix asumieran el compromiso de llevar a cabo estudios post-autorización que supusieran una vigilancia específica de la invaginación intestinal como posible reacción adversa asociada a la vacuna.

Los resultados de estos estudios observacionales de seguridad realizados en varios países indican que las vacunas frente a rotavirus conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal y han dado lugar a acciones por parte del CHMP, que en su reunión de Diciembre de 2013 (EMA/CHMP/808412/2013) acordó la obligación a los dos Titulares de la Autorización de Comercialización de las vacunas frente a rotavirus de modificar sus Fichas Técnicas (secciones 4.4 y 4.8) para actualizarlas de acuerdo con los datos disponibles. El texto armonizado que ambas vacunas han adoptado es el siguiente:

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo⁷

Como precaución, los profesionales sanitarios deberían realizar un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, sangre en heces, hinchazón abdominal y/o fiebre elevada) ya que los datos procedentes de estudios observacionales indican un aumento en el riesgo de invaginación intestinal, principalmente dentro de los 7 días tras la vacunación con rotavirus (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los padres o tutores que informen rápidamente a su profesional sanitario en caso de presentar dichos síntomas.

4.8 Reacciones adversas⁷ Invaginación intestinal

Los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en varios países indican que las vacunas frente a rotavirus conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación. Se han observado hasta 6 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 (menores de un año de edad) por año, respectivamente.

Se dispone de evidencia limitada de un menor incremento del riesgo tras la segunda dosis. Aún no está claro si las vacunas frente al rotavirus afectan a la incidencia global de invaginación intestinal en períodos más largos de seguimiento (ver sección 4.4).

Se recomienda consultar la Ficha Técnica⁷ y los EPAR^{19,20} de cada vacuna para ver estos estudios en detalle.

En relación con el riesgo de invaginación intestinal asociado a la vacunación frente al rotavirus, la OMS⁶ advierte de 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 salud.

Contraindicaciones

Como cualquier otra vacuna, la vacuna frente al rotavirus está contraindicada para personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de sus excipientes. Como sucede con otras vacunas, la administración de la vacuna debe posponerse en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves y en sujetos que padezcan diarrea o vómitos.

También está contraindicada en niños con hipersensibilidad a una administración anterior de vacuna de rotavirus o historia previa de invaginación intestinal. En sujetos con malformación congénita del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal o niños con inmunodeficiencia.

En cualquier caso, debe consultarse la Ficha Técnica⁷ de cada vacuna para conocer las contraindicaciones en detalle.

Coadministración con otras vacunas

Ambas vacunas frente a rotavirus tienen estudios de coadministración con otras vacunas. Estos estudios indican que se pueden administrar de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina acelular (DTPa), vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna frente a la poliomielitis inactivada (VPI), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna conjugada frente al meningococo del grupo C (MenC), vacuna frente a la poliomielitis oral (VPO) y vacuna conjugada antineumocócica.



Debe consultarse la correspondiente Ficha Técnica⁷ para conocer los ensayos clínicos realizados.

Utilidad de las vacunas frente al rotavirus

La vacunación frente a rotavirus se empezó a recomendar en EEUU en 2006 por parte del ACIP (*The Advisory Committee on Immunization Practices*, recomendación revisada en 2009¹⁰) para que se introdujera en el programa de vacunación infantil. En ese momento, en EEUU se registraban entre 20-60 muertes al año en niños menores de 5 años¹⁰.

Posteriormente, en 2009 el SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*) de la OMS publicó una revisión de su anterior informe acerca de la vacunación frente a rotavirus aportando el dato de que a nivel mundial la cifra de muertes anuales causadas por rotavirus en niños menores de 5 años era de más de 5.000 muertes al año. La gran mayoría de estas defunciones ocurrían en países en desarrollo, siendo el 90% en países de Asia y África. En este informe, el SAGE recomendaba la vacunación frente a rotavirus para todos los niños, especialmente en aquellos países cuyas muertes por enfermedades que causan diarrea supongan una tasa $\geq 10\%$ de la mortalidad total en menores de 5 años⁵, lo cual no es el caso de España.

En 2009, algunos países en vías de desarrollo de América Latina ya habían introducido la vacunación frente a rotavirus (Brasil, Ecuador, El Salvador, Panamá, México, Nicaragua, Venezuela y Bolivia) en sus calendarios de vacunación infantil. En los últimos años, diferentes países en desarrollo han adoptado esta recomendación y han implementado las vacunas frente al rotavirus en sus calendarios de vacunación, aunque países muy poblados y con alta mortalidad infantil como India o China aún no la han introducido.

En Europa, sólo unos pocos países han introducido la vacuna frente a rotavirus en sus calendarios (Finlandia, Austria, Luxemburgo, Bélgica, Alemania, Polonia, Grecia y Reino Unido)⁹. En otros países europeos, la vacuna está disponible pero no incluida en el calendario de vacunación infantil o no recomendada, como es el caso de España.

En España no se ha introducido la vacuna frente al rotavirus en el calendario de vacunación infantil acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud¹¹, tal y como se refleja en el documento elaborado en 2006 por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones¹². Esta decisión está basada en los datos que indican que la tasa de mortalidad asociada a la infección de rotavirus como causa primaria es inexistente en nuestro entorno. Nuestro objetivo con la vacunación sería por tanto la disminución del número de hospitalizaciones por gastroenteritis grave y la disminución de la incidencia del número de casos de gastroenteritis moderada o ligera que son las que se producen con mayor frecuencia. Los datos aportados demuestran que las dos vacunas son menos eficaces contra la gastroenteritis por rotavirus moderada o ligera que contra las graves.

Actualización de este documento

Este informe se actualizará en caso de que ocurra un cambio de importancia significativa que afecte a alguno de sus apartados. En cualquier caso, este documento se revisará y actualizará en un plazo de un año desde la fecha de elaboración del mismo (que consta en la primera página).

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística, bases de datos del registro nacional de defunciones según la causa de la muerte. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>
2. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. "Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections". *N Engl J Med*. 1996;335:1022-1028.
3. Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, eds. *Field's Virology*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996; 1657-1708.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Impact of rotavirus vaccination – Generic study protocol. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rotavirus-impact-vaccination-April-2013.pdf>
5. World Health Organization, PATH, GAVI Alliance: WHO Recommends Global Use of Rotavirus Vaccines. Geneva and Seattle, 2009; Disponible en: http://www.rotavirusvaccine.org/files/WHO_GAVI_PATH_Press-Release-on-SAGE_FINAL_4June09_000.pdf
6. World Health Organization, Rotavirus Vaccine Position Paper, 2013. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1>
7. CIMA: Centro de Información online de Medicamentos. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
8. Plotkin SA, Orestein WA, Offit, P.A., Eds. *Vaccines*. 6th edition, 2012.
9. ECDC, European Vaccine Schedules. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
10. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Source: *MMWR*, February 6, 2009, Vol. 58 (RR-2). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm>
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Calendario de Vacunación Infantil recomendado para el año 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2014.pdf>
12. Situación Epidemiológica de las Gastroenteritis Producidas por Rotavirus. Recomendaciones de la Vacunación Frente a Rotavirus. Septiembre 2006. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/ROTAVIRUS.pdf>
13. Glass R.I. and Parashar U.D., "Rotavirus Vaccines – Balancing Intussusception Risks and Health Benefits", *N Engl J Med* 2014; 370:568-70.
14. Weintraub E.S., et al. "Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination", *N Engl J Med*, 2014; 370:513-9.



15. Yih W.K., et al. "Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants". *N Engl J Med*, 2014; 370:503-12.
16. Carlin J.B, et al. "Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program", *Clin Infect Dis*, 2013; 57:1427-34.
17. Rotarix EPAR Scientific Discussion 11/09/2006. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000639/WC500054589.pdf
18. RotaTeq EPAR Scientific Discussion 21/09/2006. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000669/WC500054183.pdf
19. RotaTeq EPAR. Disponibles en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000669/human_med_001045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
20. Rotarix EPAR. Disponibles en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000639/human_med_001043.jsp&mid=WC0b01ac058001d124