

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:

Rotarix®

≥ 10⁶ CCID₅₀ rotavirus cepa RIX4414 por vial
Virus vivos atenuados
1 vial+jeringa **suspensión oral** 1 ml (93,66 €)

RotaTeq®

≥ 2,2x10⁶ UI rotavirus serotipo G1 por tubo
≥ 2,8x10⁶ UI rotavirus serotipo G2 por tubo
≥ 2,2x10⁶ UI rotavirus serotipo G3 por tubo
≥ 2,0x10⁶ UI rotavirus serotipo G4 por tubo
≥ 2,3x10⁶ UI rotavirus serotipo P1[8] por tubo
Virus vivos reasortantes humano-bovinos
1 tubo **solución oral** (69,50 €)

GRUPO TERAPEUTICO: J07BH

Vacunas de la diarrea por rotavirus

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica, excluida oferta Seguridad Social. Caducidad inferior a 5 años. Refrigeración (2º-8ºC). Proteger de la luz.

FECHA DE REVISIÓN: Marzo 2007

COSTES COMPARATIVOS:

Coste del tratamiento completo (PVP):

Rotarix® (2 dosis): 187,32 €

RotaTeq® (3 dosis): 208,50 €

Fuente: BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso 19/4/2007)

Las vacunas de rotavirus no deben ser inyectadas bajo ninguna circunstancia

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

ROTARIX® Utilidad en situaciones concretas ★

ROTATEQ® No aporta ventajas ●

- Dos nuevas vacunas infantiles orales se han comercializado como una nueva estrategia en la prevención de la gastroenteritis aguda (GEA) por rotavirus.
- Ambas vacunas han mostrado eficacia al disminuir los episodios de GEA total y sobre todo de GEA grave en el primer año tras la vacunación. Esta eficacia disminuye durante el segundo año y no se ha investigado el efecto en términos de mortalidad.
- La incidencia de efectos adversos parece similar a la de placebo. Por el momento no se ha observado un riesgo incrementado de sufrir invaginaciones intestinales. No obstante, este aspecto debe continuar vigilándose tras su puesta en el mercado.
- La administración concomitante junto a otras vacunas no parece disminuir la eficacia de las mismas.
- En la práctica, la vacunación generalizada en España contra el rotavirus no representa una prioridad, máxime ante la ausencia de estudios en nuestro entorno de coste-efectividad o en grupos específicos de riesgo (p.ej. prematuros). Por otro lado, la posible utilidad en niños con dificultad de acceso a los servicios sanitarios queda disminuida por su no financiación.
- La vacuna VRH (Rotarix®) tiene la ventaja de requerir una dosis menos que la VRHB (Rotateq®), presentando similares resultados en eficacia y seguridad con menor coste.



Mejora relevante

No aporta ventajas



Utilidad en situaciones concretas

Información insuficiente

La infección por rotavirus es la principal causa de diarrea grave infantil en todo el mundo, cuya vía de transmisión es la feco-oral y presenta una importante repercusión en los países subdesarrollados. Aunque en los países industrializados su mortalidad es escasa (se estiman 7 muertes anuales en España atribuidas a diarrea por rotavirus⁽¹⁾), origina una importante morbilidad⁽²⁾, llegando a ser el agente causal del 20-46% de las gastroenteritis agudas (GEA) en niños españoles menores de 2 años. Por otro lado, con datos de la Comunidad de Madrid, la incidencia anual de hospitalizaciones asociadas a infección por rotavirus se aproxima a los 12 casos por 10.000 niños de hasta 5 años, alcanzando casi el doble durante el primer año de vida^(3,4).

Recientemente se han autorizado en Europa mediante Procedimiento Centralizado dos nuevas vacunas por vía oral de rotavirus: una vacuna viva atenuada, monovalente con la cepa de rotavirus humano RIX4414 (VRH) y otra vacuna pentavalente que contiene cinco cepas reasortantes humanas-bovinas (VRHB). El principal reto de estas nuevas vacunas es demostrar eficacia protectora y ausencia de problemas de seguridad, todo lo cual se evaluará en el presente boletín.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA^(5,6)

Las dos vacunas están indicadas en la inmunización activa de niños a partir de 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus.

La presentación en jeringas puede inducir a error por administración parenteral de vacunas que en realidad son ORALES.

	VRH (Rotarix®)	VRHB (RotaTeq®)
Número de dosis	2 dosis por vía oral	3 dosis por vía oral
Primera dosis	A partir de las 6 semanas de edad	Entre las 6-12 semanas de edad
Intervalo entre dosis	Al menos 4 semanas	Al menos 4 semanas
Fin pauta vacunación	Preferible antes de la semana 16 (máximo antes de la semana 24)	Preferible antes de la semana 22 (máximo antes de la semana 26)

Se recomienda completar la vacunación con el mismo tipo de vacuna con que se inició. En el caso de que un niño escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, se puede administrar una única dosis de sustitución en la misma visita.

La vacuna puede ser administrada antes o después de la comida, bebida o leche materna.

MECANISMO DE ACCIÓN^(2,5,6)

Como el resto de vacunas, tratan de conferir inmunidad a través de la imitación de la infección natural, si bien no se comprende completamente el mecanismo inmunológico por el cual la VRH y VRHB ejercen su protección.

Tras la administración oral, la VRH se replica bien en el intestino y parece conferir protección cruzada frente a otros serotipos circulantes. Por otra parte, la VRHB induce una respuesta inmune frente a los serotipos de rotavirus G1, G2, G3, G4 y P1[8], si bien no se replica en el intestino con tanta facilidad.

La VRHB conjuga virus humanos-bovinos reasortantes, obtenidos mediante técnicas de biología molecular y recombinando cepas distintas de dichos microorganismos para producir una nueva cepa que reúna las características que más interesen de cada una de ellas.

EFICACIA CLINICA

Ninguno de los ensayos clínicos descritos a continuación ha estudiado la comparación entre ambas vacunas, la posible reducción de la mortalidad⁽⁷⁾, ni tampoco aspectos relevantes de coste-efectividad en países de nuestro entorno. Además, es difícil valorar la disminución de los ingresos hospitalarios debido a la gran variabilidad de los sistemas sanitarios en los países en que se ha estudiado.

• La eficacia clínica de la VRH ha sido evaluada en 3 ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego. El primer estudio⁽⁸⁾ se realizó en Finlandia y se incluyeron 405 niños de 6 a 12 semanas de edad, a los que se les administró dos dosis de la vacuna, con un intervalo de 2 meses. Para la clasificación del grado de GEA se utilizó la escala Vesikari (grave ≥ 11 puntos sobre un total de 20). Durante el primer año los resultados muestran una reducción relativa del riesgo (RRR) en los vacunados de un 90% frente a la GEA grave y de un 73% frente a las totales. Durante el segundo año los resultados fueron del 85% y 72% respectivamente.

El segundo estudio de un año de duración⁽⁹⁾ se desarrolló en Brasil, México y Venezuela. En él se incluyeron 2.155 niños de la misma edad y con idéntica pauta a la del ensayo anterior. Se administró concomitantemente con otras vacunas de uso sistemático (DTP_w-HBV, Hib, polio oral), evaluándose la eficacia en 3 concentraciones diferentes. Se confirmó la eficacia de la vacuna, sobre todo la de concentración mayor en GEA grave. Como novedad, este estudio mostró que la respuesta inmunitaria no se alteraba con la administración simultánea de otras vacunas. También se observó su eficacia cruzada frente a serotipos de reciente aparición como el G9.

El ensayo más reciente⁽¹⁰⁾ reclutó un total de 20.169 niños de 6-13 semanas de edad, procedentes de 11 países de América Latina y Finlandia. La evaluación de la eficacia se limitó al primer año de la vacunación y se utilizó una vacuna con potencia semejante a la actualmente comercializada. Los resultados obtenidos mostraron una eficacia frente a la GEA grave del 84,7%, alcanzando un 100% en la GEA más grave (escala Vesikari ≥ 19). La hospitalización por diarrea se redujo significativamente un 42%, si bien fue estudiada como un objetivo meramente exploratorio.

• En cuanto a la vacuna VRHB, se han realizado 2 estudios a tener en cuenta con los serotipos G1-G4. Un estudio de seguridad con más de 60.000 sujetos denominado REST⁽¹¹⁾ (Rotavirus Efficacy and Safety Trial) incluyó en su diseño un subestudio para evaluar eficacia clínica en 5.673 sujetos. Como medida de la gravedad de la GEA en este caso se utilizó la escala Clark⁽¹²⁾. Un segundo estudio realizado en EEUU y Finlandia⁽¹³⁾, con 1.312 niños de 6 a 12 semanas de edad, evaluó durante un año la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna VRHB.

Según un análisis conjunto⁽⁷⁾ a un año, se registró una RRR de GEA asociada a rotavirus de un 74%. En cuanto a las GEA severas, la eficacia de la vacuna fue aún más acusada (RRR > 98%), estimándose un total de 16 GEA severas evitadas en un año por cada 1.000 niños vacunados.

En el estudio REST durante el segundo año se mantuvo el seguimiento a 1.569 niños, observándose una RRR de un 63% (GEA totales) y 88% (GEA severa)⁽¹¹⁾.

SEGURIDAD

• Efectos adversos.

	VRH (Rotarix®)	VRHB (RotaTeq®)
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Irritabilidad, pérdida de apetito	Diarrea, vómitos, fiebre
Frecuentes ($\geq 1/100$)	Diarrea, vómitos, flatulencia, fiebre, astenia, dolor abdominal	Infección del tracto respiratorio superior

Los estudios de seguridad se han realizado en más de 120.000 pacientes incluyendo los datos de ambas vacunas. En general, la incidencia de estos efectos no difirió frente a placebo cuando se administraron de forma simultánea con otras vacunas sistemáticas en pediatría^(5,6).

En la actualidad, la seguridad de las vacunas frente a rotavirus es un tema de debate en la comunidad científica. Una vacuna de composición diferente a las actuales y comercializada en EEUU en 1998 (Rotashield®) tuvo que ser retirada pocos meses después al observarse un incremento en los casos de **invaginación intestinal** (un caso por cada 10.000 vacunados)^(14,15,16). Asimismo, se encontró que este efecto se incrementaba a partir de los 60 días de edad⁽¹⁷⁾. El análisis de los resultados publicados en los grandes estudios^(8,11) y reafirmado recientemente por la FDA⁽¹⁸⁾, revela que, con los datos disponibles actualmente, no existe un aumento del riesgo de invaginación intestinal en el grupo de los vacunados con respecto a los que recibieron placebo.

• Precauciones y contraindicaciones^(5,6)

Las vacunas frente a rotavirus están contraindicadas en niños con historia previa de invaginación intestinal o malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal y en lactantes con una inmunodeficiencia conocida o sospechada. Se debe posponer su administración cuando exista enfermedad febril, diarrea o vómitos.

Utilizar con precaución en niños que estén en contacto con pacientes inmunodeprimidos.

• Interacciones^(5,6)

Pueden administrarse de forma concomitante con cualquiera de las vacunas monovalentes o combinadas siguientes:

DTP_w, DTP_a, Hib, VPI, VHB, vacuna hexavalente (DTP_a, VHB, VIP, Hib) y vacuna antineumocócica. En cuanto a la vacuna antineumocócica conjugada del serogrupo C, se recoge explícitamente en ficha técnica la posibilidad de administración concomitante con la VRH⁽¹⁹⁾, no sucediendo lo mismo con la VRHB.

La administración de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) debe separarse al menos dos semanas de la VRH, porque puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria de esta última. No es necesaria su separación cuando se administra con la vacuna antipoliomielítica inactivada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, Desgrandchamps D, Diez J, Jiménez F, et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006;6:805-12.
2. Giménez F, Martínón F, Bernaola E, Baca M, De Juan F, Díez J. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr* 2006;64(6):573-7.
3. Gil A, Carrasco P, Esteban J, San-Martín M, González A. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, período 1999-2000. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(6):530-5.
4. Wilhelmi I, Mier C, Roman E, Colomina J, Prat J, Sánchez-Fauquier A. The molecular epidemiology of the rotavirus in Spanish children. The Rotavirus Study Group (GER). *Enferm Infect Microbiol Clin* 1999;17(10):509-14.
5. Ficha técnica de Rotarix®. Laboratorio Glaxo SmithKline Biologicals (Febrero 2006).
6. Ficha técnica de RotaTeq®. Laboratorio Sanofi Pasteur MSD (Junio 2006).
7. Rotavirus: une diarrhée sévère en moins pour 100 nourrissons vaccinés. *Rev Prescr* 2006;277:725-9.
8. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng S-Q, Szakal E D, Delem A. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(10):937-943.
9. Salinas B, Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of live attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005;24:807-816.
10. Ruiz-Palacios G M, Pérez-Schael I, Velásquez R, Abate H, Breuer T. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.
11. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
12. Clark H, Borian F, Bell L, Modesto K, Gouvea V, Plotkin S. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *Journal of Infectious Diseases* 1988;158(3):570-87.
13. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* 2007;119:11-8.
14. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(12):1-13.
15. Glass Roger I, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006;354(1):75-77.
16. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz H-I. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(1):42-47.
17. Simonson L, Taylor RJ, Kapikian AZ. Rotavirus vaccines. Correspondence to the editor. *N Engl J Med* 2006;354(16):1748.
18. Information on RotaTeq and Intussusception. FDA Public Health Notification [February 13, 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>
19. Scientific discussion. EMEA Evaluation of Medicines for Human Use/ 2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/Rotarix-H-639-II-01-AR.pdf> (acceso 10/05/2007).

COMITÉ EDITORIAL: Almodóvar M^a J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Ruiz J, Saiz LC, Sevillano M^a L, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.
ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O' Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32.
farmac.gapm02@salud.madrid.org

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

