

El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil

F. Giménez Sánchez, F. Martín Torres, E. Bernaola Iturbe, M. Baca Cots, F. de Juan Martín, J. Díez Delgado, M. Garcés Sánchez, J.A. Gómez Campderá, J. Picazo y V. Pineda Solas

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Madrid. España.

Rotavirus es la principal causa de diarrea en lactantes. En países desarrollados, esta infección origina una enorme morbilidad con un número elevado de hospitalizaciones y actos médicos en la temporada de invierno, que suponen un elevado coste económico y social. En países en desarrollo, rotavirus es una causa importante de mortalidad en lactantes originada por la deshidratación, y se estima que existen 600.000 muertes por esta causa cada año en el mundo. Una vacuna de fácil administración, segura y con elevada eficacia sería la medida ideal para reducir la carga de la enfermedad y sus costes económicos y sociales y para reducir el número de muertes en los países más desfavorecidos. Recientemente, se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos bien diseñados incluyendo un alto número de sujetos. Ambos estudios han demostrado elevada eficacia de estas vacunas en la prevención de la gastroenteritis grave y las hospitalizaciones producidas por rotavirus. Cuando estas vacunas estén disponibles en Europa es previsible que se produzca una reducción en el número de hospitalizaciones, visitas clínicas y pérdidas de días de trabajo de los padres.

Palabras clave:

Gastroenteritis. Rotavirus. Vacunas. Hospitalizaciones.

THE ROLE OF THE ROTAVIRUS VACCINE IN CHILDHOOD VACCINATION SCHEDULES

Rotavirus is the leading cause of diarrhea in infants. In developed countries, this infection leads to considerable morbidity with a high number of hospitalizations and medical interventions in the winter season, giving rise to substantial medical and social costs. In developing countries, rotavirus is a major cause of mortality in infants due to dehydration, with an estimated 600.000 deaths or more per year worldwide. A vaccine that is easy administrated, safe and with high efficacy would be the ideal means to reduce the burden of this disease and its high economic and social cost and to decrease the number of deaths in low-in-

come countries. Recently, the results of two well-designed clinical trials with a large number of subjects have been reported. Both studies, which used different vaccines, reported high efficacy in the prevention of severe gastroenteritis and hospitalizations caused by rotavirus. When these vaccines become available in Europe, a reduction in hospitalizations, medical consultations, and days of work lost can be expected.

Key words:

Gastroenteritis. Rotavirus. Vaccines. Hospitalizations.

La infección por rotavirus tiene un fuerte impacto, tanto en países en desarrollo como en países industrializados, y es el principal agente etiológico productor de diarrea grave infantil en todo el mundo¹⁻⁶. El virus infecta prácticamente a todos los niños en los primeros 5 años de vida⁷. En países industrializados la enfermedad se traduce en una gran morbilidad, con un elevado coste sanitario y social. En Europa, la enfermedad tiene un marcado predominio estacional con alta morbilidad en los meses de invierno, lo que requiere un gran número de consultas médicas y hospitalizaciones, que coinciden con la máxima incidencia de infecciones por los virus *influenza* y respiratorio sincitial y conducen a una saturación de los servicios sanitarios⁸⁻¹⁰. El tratamiento de la enfermedad está limitado a las medidas de soporte con el fin de evitar la deshidratación grave que podría poner en riesgo la vida del niño. El fácil acceso a las medidas de rehidratación oral y a los servicios sanitarios hace que la enfermedad por rotavirus en Europa tenga una escasa mortalidad. En cambio, en países en desarrollo es, además, una de las principales causas de mortalidad infantil. Según un estudio reciente, se estima que la infección por rotavirus produce más de 600.000 muertes al año, la mayoría de las cuales se producen en países con escasos recursos¹¹.

Correspondencia: Dr. E. Bernaola Iturbe.
Aralar, 4 bajo. 31002 Pamplona. España.
Correo electrónico: bernaola@teleline.es

Recibido en marzo de 2006.
Aceptado para su publicación en marzo de 2006.

La infección por rotavirus, además de repercutir en la salud del niño, supone una alteración en la vida familiar, máxime si tenemos en cuenta que en la actualidad, la gran mayoría de niños menores de 3 años acuden a la guardería, donde se produce un importante número de pequeños brotes epidémicos. Los costes directos de la enfermedad han sido medidos en diversos estudios, y se han calculado en 28 millones de euros por año en Francia^{12,13}. En otros trabajos se ha estimado que la infección por rotavirus tiene un coste medio de 215 euros en Inglaterra^{14,15} y de 250 euros en el caso de Austria¹⁶. Otro estudio realizado en Italia muestra que los costes por días de trabajo perdido de los progenitores podrían significar hasta el 75% de los costes totales de la enfermedad¹⁷ y más recientemente en Estados Unidos se ha determinado que los gastos indirectos significan 448 dólares por caso hospitalizado¹⁸. Por tanto, la importante carga de la enfermedad junto con su impacto económico y social justifican la necesidad prioritaria de un programa de vacunación frente a rotavirus, como ya preconizaba desde el año 1974 la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El alto número de partículas virales eliminadas a través de las heces, la necesidad de pocas partículas para producir la infección y su resistencia hacen que la infección sea extremadamente contagiosa a pesar de la mejoría de las medidas higiénicas y terapéuticas. Actualmente se sabe que la primera infección es, con frecuencia, la más grave y que infecciones leves protegen contra posteriores cuadros más graves que podrían llevar a la deshidratación o incluso la muerte⁷. Por tanto, la vacunación se presenta como la mejor medida para prevenir la enfermedad intentando imitar la infección natural²⁰. En la década de 1990 se desarrollaron varias vacunas candidatas a prevenir la enfermedad, la primera de las cuales fue comercializada en Estados Unidos en 1998²¹. Se trataba de una vacuna oral que contenía cepas *resortantes* procedentes del mono *Rhesus* que incluyen 4 serotipos distintos (G1, G2, G3 y G4). Los estudios prelicencia habían mostrado una alta eficacia en la prevención de la enfermedad grave producida por rotavirus, por lo que el Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos decidieron la inclusión de esta vacuna oral frente a rotavirus dentro del calendario vacunal recomendado en este país²². Dicha recomendación, basada en la gran efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad grave y en la disminución de las hospitalizaciones debido a esta infección, perseguía el consiguiente beneficio económico y social. Por desgracia, pocos meses después la vacuna fue retirada por la posible asociación con una mayor frecuencia de casos de invaginación intestinal (un caso por cada 10.000 vacunados)²³. En ese momento, surgió el debate sobre el uso de esta vacuna en los países en desarrollo donde el beneficio de la vacuna reduciendo el número de muertes excedía con creces los riesgos po-

tenciales de la vacuna. No obstante, pronto se pudo comprobar que la introducción en países con bajos recursos de una vacuna que había sido suspendida en Estados Unidos era poco menos que inviable²⁴⁻²⁷. A pesar de estos antecedentes y de la necesidad de desarrollar estudios incluyendo cifras enormes de sujetos (más de 60.000) que permitiesen descartar cualquier asociación con efectos adversos tan poco frecuentes como la invaginación intestinal, dos laboratorios farmacéuticos aceptaron el reto de diseñar nuevas vacunas frente a rotavirus. El pasado mes de enero, la revista *New England Journal of Medicine* publicó los resultados de dos grandes estudios realizados con dos vacunas vivas orales, desarrolladas por Merck y GSK, respectivamente^{28,29}. Estas vacunas difieren en su diseño, cepas incluidas y formulación, aunque han demostrado resultados similares (tabla 1). La vacuna desarrollada por Merck (Rotateq[®]) está basada en una cepa bovina (WC3) naturalmente atenuada para los humanos y contiene 5 serotipos *resortantes* humano-bovinos (los más frecuentes en humanos). Esta cepa bovina tiene dificultad para desarrollarse en el intestino humano, por lo que se elimina poco en heces y son necesarias tres dosis para una correcta inmunización. La vacuna desarrollada por GSK (Rotarix[®]) es una vacuna humana monovalente derivada de la cepa más común en humanos (G1P[8]) que ha sido atenuada por pases seriados en tejidos y es administrada en 2 dosis. Esta cepa se replica bien en el intestino y, por tanto, se elimina en heces en más del 50% de los vacunados, por lo que ofrece protección cruzada frente a la mayoría de serotipos circulantes. A pesar de las diferencias, ambas vacunas han demostrado alta eficacia en la prevención de la enfermedad grave producida por rotavirus (98 y 85%, respectivamente). Los dos ensayos clínicos presentados han sido realizados en medios con características socioeconómicas totalmente distintas y utilizando clasificaciones diferentes para determinar la gravedad de la afectación, lo que puede explicar las diferencias encontradas en la eficacia (tabla 1). Ambas vacunas han demostrado una eficacia de alrededor del 75% para prevenir las gastroenteritis producidas por rotavirus, independientemente de su gravedad, y se han mostrado muy eficaces en la prevención de las hospitalizaciones por gastroenteritis. Ambos estudios, tras incluir más de 60.000 niños cada uno y convertirse en los ensayos clínicos más grandes realizados con vacunas hasta la fecha, han mostrado la seguridad de dichas vacunas y la ausencia de relación con la invaginación intestinal, aunque este aspecto deberá seguir vigilándose tras su comercialización.

A pesar de los buenos resultados de estos ensayos clínicos quedan cuestiones importantes pendientes de contestar tales como la posibilidad de causar invaginación intestinal en niños mayores de 6 meses (por lo que se recomienda la vacunación antes de los 6 meses), la influencia de factores que podrían interferir en la respues-

TABLA 1. Principales diferencias entre las vacunas frente a rotavirus próximamente disponibles en el mercado

	Rotateq®	Rotarix®
Tipo	Pentavalente humana-bovina resortante	Monovalente humana atenuada
Cadena	WC3	RIX4414
Serotipos	G1, G2,G3, G4, y P[8]	G1P[8]
Ruta	Oral	Oral
Pauta/intervalo	Intervalo 4-10 semanas entre dosis	Intervalo 4-8 semanas entre dosis
Nº de dosis	Tres	Dos
Funcionamiento de la vacuna	No se replica bien en el intestino, por lo que necesita más dosis, poca protección cruzada frente a otros serotipos	Se replica en intestino, y confiere protección cruzada natural frente a otros serotipos (50% protegidos tras primera dosis)
Estado socioeconómico de la población estudiada	Alto	Medio-bajo
Nº de pacientes	68.038	63.225
Reducción de hospitalización por rotavirus	Hospitalización 95,8% (IC 95%: 90,5-98,2)	Hospitalización 85% (IC 95%: 69,6-93,5)
Reducción de hospitalización de GEA de cualquier etiología	58,9% (IC 95%: 51,7-65)	42% (IC 95%: 29-53)
Reducción de GEA grave por rotavirus	98% (IC 95%: 88,3-100)	84,8% (IC 95%: 71,1-92,7) 100% si puntaje en escala Vesikari (IC 95%: 74,5-100)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; GEA: gastroenteritis aguda.

ta a la vacuna como la lactancia materna, el análisis comparativo de diferentes pautas, su coadministración con otras vacunas ya incluidas en el calendario, el paso transplacentario de anticuerpos, las interferencias con otros agentes bacterianos o virales y la respuesta a la vacunación en pacientes mal nutridos o con inmodeficiencias. Por otra parte, es necesario que los estudios poscomercialización aclaren la influencia de estas vacunas sobre la inmunidad colectiva y sobre la transmisión de la enfermedad, así como la presencia de posibles efectos secundarios que hayan podido pasar inadvertidos en los ensayos clínicos y que puedan ser detectados tras la administración a un gran volumen de receptores. Igualmente, ambas vacunas deberán demostrar su eficacia en entornos socioeconómicos desfavorecidos como los países en desarrollo, donde estas vacunas podrían tener su máximo interés. En esta línea, se van a iniciar en los próximos meses varios estudios en países con pocos recursos que permitan comprobar las verdaderas posibilidades de la vacuna frente a rotavirus en este medio.

La recomendación de la administración universal de una vacuna precisa de la necesidad de prevención de la infección y de la existencia de una vacuna apropiada que sea segura y efectiva y cuya administración sea posible desde el punto de vista de la Salud Pública. En principio,

estos requisitos se cumplen, y además, la significativa carga socioeconómica que directa e indirectamente supone la enfermedad producida por rotavirus constituye un importante factor adicional que hay que tener en cuenta en su recomendación. En este sentido, en el caso de Europa, las autoridades sanitarias deben establecer las prioridades analizando los costes en relación con los beneficios obtenidos con la vacunación. Indudablemente, otro aspecto crucial es la percepción de la enfermedad por parte de los profesionales sanitarios, y en particular de los pediatras, las autoridades sanitarias, y por supuesto de los padres. Debido a que la mortalidad de la infección por rotavirus en Europa es baja, con frecuencia la enfermedad es percibida como leve y de importancia menor. Por tanto, resultará crucial informar y sensibilizar a todas las partes involucradas, tratando de establecer una percepción más realista de la enfermedad producida por rotavirus en nuestro medio. En este sentido, deberá informarse adecuadamente a los profesionales sanitarios que llevan a cabo los programas de vacunación, los responsables de la elaboración y financiación de los programas vacunales y, por último, a los padres, medios de comunicación y otras instituciones relacionadas con la salud. La forma de administración oral y la posibilidad de ser administrada de manera conjunta con el resto de vacunas del calendario, así

como sus escasos efectos secundarios, facilitarán la aceptación de estas vacunas y su eventual introducción en los calendarios vacunales. Por todo ello, debemos evaluar cuidadosamente las características epidemiológicas de la infección en nuestro país y en Europa en general, así como medir la carga de la enfermedad, y hacer llegar estos conocimientos a los profesionales sanitarios y al resto de la sociedad. De esta manera, una recomendación de la administración universal de la vacuna frente a rotavirus estará basada en datos contrastados y en una percepción real de la enfermedad por parte de la comunidad científica y de la sociedad en general. En los últimos años se han publicado diversos estudios que han ayudado a aclarar el importante papel de la infección por rotavirus en nuestro país y sus características epidemiológicas³⁰⁻³⁴. En este número de *Anales de Pediatría*, Gil et al³⁵ nos ofrecen algunos datos interesantes obtenidos retrospectivamente sobre el impacto económico directo originado por las hospitalizaciones de niños menores de 5 años en la Comunidad Autónoma de Madrid secundarias a una infección por rotavirus, cuyo coste medio por caso supera los 1.600 euros. Este trabajo, al margen de sus limitaciones por tratarse de datos retrospectivos, aporta datos concretos y debe estimular el desarrollo de nuevos trabajos prospectivos.

Tras varios años de espera, nuevamente vamos a tener disponibles dos vacunas eficaces y seguras capaces de prevenir los casos graves de gastroenteritis por rotavirus, de disminuir el número de hospitalizaciones debidas a esta infección, así como de las visitas clínicas, y por tanto, los costes derivados y las pérdidas de días de trabajo por parte de los padres, entre otros beneficios. Una vez más, el papel de los pediatras españoles será primordial en el proceso de sensibilización de autoridades sanitarias y padres, así como en la instauración, difusión y aplicación de la vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

- Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:561-70.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565-72.
- Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: A review of active surveillance data. *Bull World Health Organ.* 1982;60:605-13.
- World Health Organization. The world health report 2003: Shaping the future. Genève: WHO; 2003.
- Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003;81:197-204.
- O'Ryan M, Prado V, Pickering K. A Millennium Update on Pediatric Diarrheal Illness in the Developing World. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:125-36.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as a protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996;335:1022-8.
- Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier Klingenberg K, et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr.* 1999;Suppl 426:20-3.
- Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr.* 1999;Suppl 426:14-9.
- Maille L, Beby-Defaux A, Bourgoin A, Koulmann L, Eucher V, Cardona J, et al. Infections nosocomiales à rotavirus et à virus respiratoire syncytial en milieu pédiatrique: Étude sur une période de 2 ans. *Ann Biol Clin.* 2000;58:601-6.
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-6.
- Moulin F, Marc E, Lorrot M, Coquery S, Sauvé-Martin H, Ravilly S, et al. Hospitalisations pour gastroentérites aiguës communautaires à rotavirus: Une enquête de quatre ans. *Arch Pediatr.* 2002;9:255-61.
- Piednoir E, Bessaci K, Bureau-Chalot F, Sabouraud P, Brodard V, Andréoletti L, et al. Economic impact of healthcare-associated rotavirus infection in a paediatric hospital. *J Hosp Infect.* 2003;55:190-5.
- Noel JS, Parker SP, Choules K, Phillips AD, Walker-Smith J, Cubitt WD. Impact of rotavirus infection on a paediatric hospital in the east end of London. *J Clin Pathol.* 1994;47:67-70.
- Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Perry DHC, Halladay T, Brown DW, et al. Epidemiology and Cost of Nosocomial Gastroenteritis, Avon, England, 2002. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1827-34.
- Roberts JA, Cunberland P, Sockett PN, Wheeler J, Rodrigues LC, Sethi D, et al, on behalf of the IID Study Executive. The study of infectious intestinal disease in England: Socio-economic impact. *Epidemiol Infect.* 2003;130:1-11.
- Frühwirth M, Berger K, Ehlken B, Moll-Schüler I, Brösl S, Mutz I. Economic impact of community and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis.* 2001;20:184-8.
- Fontana M, Zuin G, Pancheri P, Fusco F, Lambertini A, Berni Canani R, SIGEP Working Group on Intestinal Infections. Costs associated with outpatient diarrhoea in infants and toddlers: A nationwide study of the Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *Dig Liver Dis.* 2004;36:523-7.
- Lee BP, Azimi PH, Staat MA, Louie L, Parada E, Berke T, et al. Nonmedical Costs Associated with Rotavirus Disease Requiring Hospitalization. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:984-8.
- Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: Development, current issues and future prospects. *J Infect.* 2002;45:1-9.
- Wandstrat TL, Kaplan-Machlis B, Temple ME, Nahata MC. Trivalent rotavirus vaccine. *Ann Pharmacother.* 1999;33:833-9.
- CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 1999;48:No.RR-2.
- CDC. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. *JAMA.* 1999;282:520-1.
- Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: Development, current issues and future prospects. *J Infect.* 2002;45:1-9.
- Smith PH, Schwartz B, Mokdad A, Bloch AB, McCauley M, Murphy TV. The first oral rotavirus vaccine, 1998-1999: Estimates of uptake from the National Immunization Survey. *Pub Health Rep.* 2003;118:134-43.

26. Kikwood CD, Buttery J. Rotavirus vaccines – an update. *Expert Opin Biol Ther*. 2003;3:97-105.
27. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344: 564-72.
28. 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 Engl J Med*. 2006;354:23-33.
29. Ruiz-Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, Breuer T, Costa Clemens S, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
30. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyáñez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine*. 2004;22: 2221-5.
31. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: Proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol*. 2003;52:435-40.
32. Sánchez-Fauquier A, Román E, Colomina J, Wilhelmi I, Glass RI, Jiang B. First detection of group C rotavirus in children with acute diarrhea in Spain. *Arch Virol*. 2003;148:399-404.
33. Buesa J, De Souza CO, Asensi M, Martínez C, Prat J, Gil MT. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over a 3-year period in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:501-6.
34. Cilla G, Pérez-Trallero GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for rotavirus gastroenteritis in Gipuzkoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:834-5.
35. 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;64:530-5.