



Jueves 19 de octubre de 2006

Mesa redonda:

“Revisión de los artículos pediátricos de mayor impacto y de conocimiento imprescindible para el pediatra de Atención Primaria”

**Moderador:**

Juan Ruiz-Canela Cáceres

Pediatra, CS de Torreblanca-Distrito, Sevilla.

■ **Artículos sobre intervenciones terapéuticas**

**Paz González Rodríguez**

Pediatra, CS Manzanares el Real. Área 5. IMSALUD. Madrid.

**Javier González de Dios**

Pediatra, Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

■ **Estudios sobre prevención. Vacunación frente a rotavirus**

**Pedro Martín Muñoz**

Pediatra, CS La Plata, Distrito AP, Sevilla.

■ **Estudios sobre pruebas diagnósticas**

**Carlos Ochoa Sangrador**

Servicio de Pediatría y Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Textos disponibles en

[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

¿Cómo citar este artículo?

Martín Muñoz P. Estudios sobre prevención. Vacunación frente a rotavirus. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006. p. 31-41.



## Estudios sobre prevención. Vacunación frente a rotavirus

**Pedro Martín Muñoz**

Pediatra, CS La Plata, Distrito AP, Sevilla.

[pedromartinm@telefonica.net](mailto:pedromartinm@telefonica.net)

### RESUMEN

La gastroenteritis por rotavirus (RV) es una de las principales causas de diarrea en lactantes a nivel mundial. Lejos de disminuir, la tasa de hospitalizaciones por rotavirus ha ido en aumento en los últimos años. El abordaje de este importante problema de salud implica la reducción de la morbi-mortalidad en países en vías de desarrollo y la disminución de las tasas de hospitalización y el coste económico que la enfermedad produce en los países industrializados. Las vacunas para combatir el rotavirus constituyen el método más prometedor para la prevención de la enfermedad. Hasta hace poco las vacunas antirrotavirus habían demostrado ser eficaces en la prevención de la diarrea causada por el virus en determinados países, pero en los últimos años la investigación se ha centrado en aumentar el espectro de niños incluidos en los ensayos y en ampliar las zonas geográficas y países de administración. Dos grandes ensayos han permitido valorar la inmunogenicidad, la eficacia y sobre todo la seguridad de sendas nuevas vacunas.

En el presente artículo se enumeran las características que debe reunir una revisión de conjunto sobre el tema y la evidencia publicada en los dos últimos años, haciendo referencia además a su posible aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

### INTRODUCCIÓN

En general, pueden aplicarse las mismas normas para la evaluación de las intervenciones preventivas (dirigidas a disminuir el riesgo de enfermedad o sus complicaciones) que para las intervenciones terapéuticas. En

nuestro caso, queremos hacer una revisión de conjunto sobre la efectividad y la seguridad de la vacunación frente a rotavirus, a la luz de lo publicado últimamente. Previamente a su realización, es necesario tomar decisiones en cuanto a objetivos de la misma, la población y los resultados de interés, la identificación, la selección y la valoración crítica de los estudios relevantes, la recogida y síntesis de la información recuperada y el establecimiento de las conclusiones.

Como en el caso de otras cuestiones clínicas, y siguiendo el esquema desarrollado por el Evidence-Based Medicine Working Group en su Guía para usuarios de la literatura médica <sup>1</sup>, para valorar la validez de una revisión de conjunto resulta útil plantearse tres preguntas:

#### A. ¿Son válidos los resultados del estudio?

##### *Criterios primarios*

- ¿Abordó la revisión de conjunto un problema clínico focalizado?
- ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?

##### *Criterios secundarios*

- ¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes importantes?
- ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?
- ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?
- ¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio?

#### B. ¿Cuáles son los resultados?

- ¿Cuáles son los resultados globales de la revisión de conjunto?

- ¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados?

#### C. ¿Pueden aplicarse los resultados en la asistencia a mis pacientes?

- ¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes?
- ¿Los beneficios compensan los inconvenientes y los costes?

#### A. ¿Son válidos los resultados del estudio?

La **validez interna** de una revisión nos indica la probabilidad de que en su desarrollo no haya incurrido en sesgos o errores sistemáticos.

Una revisión en primer lugar debe indicar claramente el problema que aborda. La mayoría de los problemas clínicos pueden formularse en términos de una simple relación entre el paciente (en nuestro caso hablamos de niños), la intervención (vacuna) y uno a más resultados de interés (eficacia, ausencia de efectos adversos, coste-beneficio, etc.).

Los revisores deben igualmente describir explícitamente los métodos utilizados para llevar a cabo su trabajo, qué criterios se han seguido para seleccionar los artículos y cómo han evaluado la calidad metodológica de los mismos.

La recopilación de la información sobre el tema a tratar debe ser exhaustiva, para evitar el sesgo de selección, incluyendo bases de datos electrónicas, chequeo de revistas, registros de ensayos clínicos, investigaciones pendientes de publicación, contacto con expertos, industria farmacéutica, etc.

La estrategia de búsqueda de la información debe también quedar reflejada, incluyendo la combinación de términos utilizada, el período cubierto por la búsqueda y el tipo de artículos escogidos.

## B. ¿Cuáles son los resultados?

Una vez considerado el estudio válido (metodológicamente correcto), el siguiente paso es valorar la **magnitud** del efecto de la intervención y la precisión de la estimación.

En las revisiones de conjunto, los autores recogen los datos procedentes de los estudios individuales, en lugar de hacerlo de cada uno de los pacientes.

Los efectos de la intervención pueden expresarse con distintas medidas:

**Reducción relativa del riesgo (RRR):** es la diferencia entre la incidencia de eventos desfavorables en el grupo control (IEC) y la incidencia de eventos desfavorables en el grupo de intervención (IEI), dividido por la IEC.

**Reducción absoluta del riesgo (RAR):** es la diferencia entre la IEC y la IEI.

Las cifras obtenidas en los ensayos controlados son estimaciones puntuales a partir de los datos de una muestra determinada. Para acercarnos al verdadero valor de un parámetro poblacional a partir de su estimación, podemos calcular su **intervalo de confianza (IC)**. Mediante el IC obtenemos, con una confianza fijada a priori, el intervalo de valores entre los cuales está el verdadero valor del parámetro poblacional. Un IC del 95% expresa que, si repitiéramos el mismo experimento 100 veces, el IC incluiría el verdadero valor del parámetro poblacional en 95. Un IC es tanto más preciso cuanto más estrecho es.

## C. ¿Me ayudarán en la asistencia a mis pacientes?

El último apartado a considerar en la valoración crítica de intervenciones preventivas sería la aplicabilidad de los resultados obtenidos en el ensayo. La **validez externa** es la capacidad de generalización de nuestros resultados cuando se aplican a la población diana.

Los pacientes incluidos deben tener características similares a nuestros pacientes. Los resultados conside-

rados deben ser los clínicamente relevantes. Finalmente, los probables beneficios de la intervención deben compensar los posibles efectos nocivos y costes de la misma. Para ello, es importante introducir el concepto de **número necesario de pacientes a tratar (NNT)** para evitar un evento desfavorable: es el valor inverso de la RAR. Se interpreta como el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un mal resultado en uno de ellos.

## ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS

Después de que un nuevo principio activo ha sido suficientemente evaluado en modelos in vitro y en estudios animales, empieza la investigación clínica en humanos. El desarrollo clínico de una nueva vacuna supone la realización de una serie de estudios que aporten información sobre la **seguridad**, la **inmunogenicidad** y la **eficacia** del nuevo producto.

Clásicamente, el período de desarrollo clínico de todo producto farmacéutico se divide en cuatro fases consecutivas, tres fases previas a la comercialización y una fase posterior a la aprobación del medicamento en el mercado:

La **fase I** tiene como objetivo fundamental demostrar la seguridad y tolerabilidad del compuesto (dosis máxima tolerada, reacciones adversas observadas, pauta de administración, características farmacocinéticas y farmacodinámicas). Se realiza con voluntarios sanos no inmunes.

Los estudios de **fase II** son los primeros que se realizan en pacientes para determinar la eficacia del fármaco (inmunogenicidad de la vacuna) y seleccionar su formulación final (dosis y pauta más adecuada). En la fase II también se estudia el mecanismo de acción y se evalúa la seguridad y la farmacocinética en pacientes.

Los ensayos clínicos en **fase III** tienen como objetivos fundamentales evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna experimental, intentando reproducir las condiciones de uso habituales. Se realizan en condiciones que

se aproximen lo más posible a la situación real en que luego va a ser utilizada la vacuna. La muestra elegida debe ser representativa de la población y debe utilizarse la formulación final establecida en las fases anteriores.

Los estudios clínicos de **fase IV**, o estudios poscomercialización o de farmacovigilancia, son todos aquellos estudios realizados después de que el medicamento ha sido aprobado para su venta. Estos estudios proveen principalmente información adicional después de su uso en grandes poblaciones, durante un período prolongado de tiempo. Son especialmente útiles para la detección y definición de efectos adversos no detectados previamente y también factores de riesgo adicionales no conocidos. Estos estudios reevalúan formulaciones, dosificaciones, duración de tratamientos, interacción y comparación con otros fármacos, etc.

## ROTAVIRUS

El rotavirus es un virus con ARN bicatenario encerrado en una triple capa proteica con forma de rueda (rota = rueda). Se clasifica en serogrupos y serotipos/genotipos según las propiedades antigénicas de diversas proteínas de su cápside: VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P)<sup>2</sup>. Aproximadamente el 85% de los casos de diarrea en el mundo se asocian a cuatro de los más de 40 serotipos de rotavirus existentes: G1, G2, G3 y G4. En los últimos años se ha observado además la emergencia del tipo G9<sup>3</sup>. La distribución de estos serotipos varía en el tiempo y según la ubicación geográfica<sup>4,5</sup>, siendo en España el genotipo G1 responsable de la mayoría de los episodios (86%), seguido del G4 (14%)<sup>6</sup>.

La gastroenteritis por rotavirus (RV) es una de las principales causas de diarrea en lactantes a nivel mundial, estimándose que prácticamente todos los menores de 5 años han presentado al menos una infección por dicho germen, uno de cada cinco habrá requerido consulta médica y uno de cada 70 habrá precisado hospitalización. La estimación de la repercusión anual de la enfermedad por rotavirus en España cifra en aproximadamente 36.512 los episodios de diarrea, 22.820 las consultas médicas y 2.282 las hospitalizaciones (1/1.000)<sup>7</sup>. Lejos de

disminuir; datos recientes indican que la tasa de hospitalizaciones por rotavirus ha ido en aumento en los últimos años, pasando del 22<sup>8</sup> al 39%<sup>9</sup>. Actualmente, se estima que origina aproximadamente 611.000 muertes al año (5% de la mortalidad infantil global), el 80% de ellas en países en vías de desarrollo. El abordaje de este importante problema de salud implica la reducción de la morbimortalidad en países en vías de desarrollo y la disminución de las tasas de hospitalización y el coste económico que la enfermedad produce en los países industrializados.

Las vacunas para combatir el rotavirus constituyen el método más prometedor para la prevención de la enfermedad. Otras opciones, como la mejoras higiénicas, incluido el lavado de manos, han mostrado ser poco eficaces para prevenir la propagación del rotavirus. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de la población mundial no tiene acceso a condiciones higiénicas básicas. La rehidratación parenteral no está disponible para la mayoría de los niños de países en vías de desarrollo y los niños infectados con el rotavirus con frecuencia presentan vómitos persistentes, por lo que los padres a menudo dejan de administrarles las soluciones de rehidratación oral. Finalmente, no existe tratamiento específico para el rotavirus, aunque recientemente se están haciendo pruebas con nitazoxanida oral<sup>10</sup>.

## BÚSQUEDA DE EVIDENCIAS

Se ha realizado una búsqueda utilizando las palabras "rotavirus" y "vaccine" en Medline (Pub Med) restringida a ensayos clínicos controlados publicados en los dos últimos años y excluyendo a adultos. También se han consultado registros de revisiones sistemáticas como la Biblioteca Cochrane (incluido su registro central de ensayos clínicos), el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y fuentes secundarias de la literatura (Evidence Based Medicine, Evidencias en Pediatría).

Por otra parte, se han examinado las bases de los principales organismos e iniciativas relacionadas con vacunas y rotavirus: Organización Mundial de la Salud (OMS), The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI),

Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Rotavirus Vaccine Program y PATH (Programa para la Tecnología Apropiaada para la Salud), Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT), Comité Asesor de Vacunas (AEP).

Finalmente, se ha revisado manualmente la bibliografía de los artículos recuperados.

## RESULTADOS

Una vacuna ideal contra rotavirus debe reproducir la respuesta inmune que se genera frente a la infección natural, previniendo los casos de mayor gravedad, reduciendo las hospitalizaciones, la morbi-mortalidad y su gran impacto socioeconómico. Hasta hace poco las vacunas antirrotavirus habían demostrado ser eficaces en la prevención de la diarrea causada por el virus en determinados países, pero las pruebas acerca de la seguridad y la mortalidad o la prevención de los resultados graves eran escasas y no concluyentes<sup>11</sup>.

La investigación en los últimos años se ha centrado en aumentar el espectro de niños incluidos en los ensayos

y en ampliar las zonas geográficas y países de administración. Aunque han sido varios los estudios publicados<sup>12-16</sup>, dos grandes ensayos<sup>17,18</sup> han permitido valorar la inmunogenicidad, la eficacia y sobre todo la seguridad de sendas nuevas vacunas en el último año, permitiendo su autorización recientemente en países desarrollados.

Ambos estudios presentan un diseño correcto, fueron ensayos clínicos aleatorizados doble ciego frente a placebo, con un poder adecuado para poner de manifiesto diferencias para el factor de riesgo. El sistema para detectar la aparición de invaginación y otros efectos adversos fue adecuado y el seguimiento de los niños incluidos fue aceptable.

## EFICACIA

Las diferencias principales entre estas dos nuevas vacunas se resumen en la tabla I, y su eficacia relativa en la tabla II.

La primera de ellas (Rotarix<sup>®</sup> de Glaxo SmithKline) es una vacuna monovalente que contiene virus atenuado, derivado de una cepa humana G1 P[8]. Se administra por vía oral en dos dosis, se replica bien en el intestino y se excreta en más del 50% de los sujetos vacunados.

**Tabla I. Principales diferencias entre las vacunas frente a rotavirus<sup>19</sup>**

	Rotarix <sup>®</sup>	RotaTeq <sup>®</sup>
Tipo	Monovalente humana atenuada	Pentavalente bovina-humana resortante
Cadena	RIX4414	WC3
Serotipo	G1 P[8]	G1, G2, G3, G4 y P[8]
Ruta	Oral	Oral
Pauta/intervalo	4-8 semanas entre dosis	4-10 semanas entre dosis
Número de dosis	Dos	Tres
Funcionamiento	Se replica en intestino (inmunidad cruzada)	No se replica bien en intestino
Nivel socioeconómico de la población de estudio	Medio-bajo	Alto
Número de pacientes	63.225	68.038
Reducción de hospitalizaciones por rotavirus	85%	95,8 %
Reducción de hospitalizaciones por diarrea	42%	58,9%
Reducción diarrea grave por rotavirus	84,8%	98%

**Tabla II. Resultados de eficacia de los ensayos de las dos vacunas frente a rotavirus<sup>2</sup>**

	Pacientes		Resultados			Efectividad (IC 95%)
	Vacunados	Placebo	Diarrea	En vacunados	En placebo	
<b>Vacuna monovalente Rotarix®</b>						
Finlandia <sup>12</sup>	245	123	Cualquiera	13	23	72 (42-87)
			Grave	3	10	85 (42-97)
Brasil, México, Venezuela <sup>13</sup>	464	454	Cualquiera	15	49	70 (46-84)
			Grave	5	34	86 (63-96)
Latinoamérica <sup>17</sup>	10159	10010	Grave	n/d	n/d	84,7 (71,7-92,4)
			Hospitalización			85,0 (69,6-93,5)
<b>Vacuna pentavalente RotaTeq®</b>						
EE.UU., Finlandia <sup>18</sup>	2834	2839	Cualquiera	83	315	74,0 (66,8-79,9)
			Grave	1	51	98,0 (88,3-100,0)
EE.UU.	650	660	Cualquiera	15	54	72,5 (50,6-85,6)
			Moderada	10	42	76,3 (52,0-89,4)
			Grave	0	6	100 (13,0-100,0)

Pese a ser monovalente, se ha observado que al menos confiere protección cruzada contra los serotipos G3 y G9. No se ha determinado la protección cruzada contra G4, debido a la baja circulación de este serotipo durante el período de estudio. Los análisis de fase I y fase II demostraron que esta vacuna era segura y bien tolerada, y ya previamente se había puesto de manifiesto que dicha vacuna reducía el riesgo de diarrea por rotavirus en el grupo experimental en un 63% comparado con el grupo control (RRR = 63%; IC 95%: 47-74), presentando también menos episodios graves (RRR = 74%; IC 95%: 56-85) y menos hospitalizaciones (RRR = 79%; IC95%: 48-92)<sup>13,21</sup>. El estudio de fase III para evaluar eficacia contra casos de infección grave y seguridad respecto a invaginación intestinal<sup>17</sup> fue realizado en 63.225 niños menores de 6 meses, en Latinoamérica y Finlandia. La mitad de ellos respondió a la primera dosis y los restantes lo hicieron tras el segundo inóculo. La vacuna mostró una eficacia protectora del 73% para prevenir gastroenteritis por rotavirus, un 84,7% (IC 95% 71,7-92,4) para diarreas graves por rotavirus, con una reducción de 85% en las hospitalizaciones (IC 95% 69,6-93,5).

Con respecto a la vacuna polio oral, en un estudio realizado en Sudáfrica<sup>22</sup> se demostró niveles de seroprotección para los tres tipos de virus polio al completar el esquema de vacunación y cierta interferencia contra rotavirus, esto es, menores títulos de anticuerpos anti-rotavirus después de la primera dosis, que se recuperó con la administración del segundo inóculo.

La otra (Rotateq®, desarrollada por Merck Sharp & Dohme) es una vacuna pentavalente obtenida por reordenamiento entre virus de origen bovino (WC3) y humano, eficaz contra serotipos G1, G2, G3, G4 y P8. Se administra por vía oral en tres dosis. Esta cepa bovina tiene dificultad para desarrollarse en el intestino humano y se excreta poco en heces, siendo necesarias tres dosis para una correcta inmunización. Ha demostrado una eficacia del 74% (IC 95% 66,8 a 79,9) para prevenir cualquier enfermedad por rotavirus y del 98% (IC 95% 88,3 a 100) para los casos más graves, disminuyendo las visitas médicas en un 86% (IC 95% 79,9 a 92,5) y las hospitalizaciones en un 95,8% (IC 95% 90,5 a 98,2). Esta vacuna demostró protección específica contra serotipos G1 y

G2 en un 74,9% (IC 95% 67,3 a 80,9) y 63,4% (IC 95% 2,6 a 88,2) respectivamente, no pudiendo demostrarse para G3, G4 ni G9. Las tasas de seroconversión para IgA sérica antirrotavirus fueron del 95,2% (IC 95% 91,2 a 97,8). No existe suficiente información respecto de su potencial interferencia con la administración concomitante de vacuna polio oral<sup>8</sup>.

## OTRAS VACUNAS. VACUNAS EN DESARROLLO

Además de las dos vacunas mencionadas anteriormente, existe comercializada una tercera variedad (Lanzhou Institute for Biological Products), desarrollada a partir de

una cepa de cordero atenuado (LLR) y sólo disponible en China desde 2001<sup>23</sup>. Pocos datos están disponibles acerca de su seguridad, inmunogenicidad y eficacia<sup>9</sup>. La falta de resultados y ensayos clínicos adecuados pone en duda su verdadero valor.

Finalmente, actualmente están en fase de desarrollo e investigación nuevas vacunas en diferentes partes del mundo (tabla III).

## SEGURIDAD

La invaginación intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en menores de 5 años. En algunos

**Tabla III. Vacunas comercializadas o en desarrollo<sup>24</sup>**

Producto	Compañía	Concepto	Estado actual de la vacuna
<b>Vacunas autorizadas</b>			
Rotarix	GSK Biologicals (Bélgica)	Monovalente humana (PIA[8], G1)	Autorizada en 2005 en múltiples países
Rotateq	Merck (EEUU)	WC-3- pentavalente humana-bovina reasortante (G1, G2, G3, G4, PIA[8])	Fase III: Bangladesh, Sudáfrica Autorizada en 2006 en múltiples países
Rotashield	BioVirx (EEUU) <sup>(1)</sup>	RRV-TV- tetravalente humana-rhesus reasortante (G1, G2, G3, G4)	Retirada tras invaginación (1999). Actualmente no disponible
LLR <sup>(2)</sup>	Lanzhou Institute of Biological Products (China)	Monovalente cordero (P[12], G10)	Autorizada en un país (China, 2000). No disponible fuera de China
<b>Vacunas en desarrollo</b>			
RV3	Universidad de Melbourne (Australia)	Neonatal (P2A[6], G3)	Acuerdo con BioPharma (Bandung, Indonesia) para desarrollar la fase II completa
UK-bovina-humana reasortante	National Institutes of Health	Multivalente bovina-humana reasortante	Acuerdo con múltiples compañías para su desarrollo
I16E	Bharat BioTech, Ltd. (India)	Neonatal (P8[11], G9)	Actualmente en desarrollo preclínico
I132	Bharat BioTech, Ltd. (India)	Neonatal (P8[11], G10)	Actualmente en desarrollo preclínico

<sup>(1)</sup> BioVirx ha asumido la licencia para Rotashield y negocia la transferencia de tecnología para el próximo desarrollo de vacunas.

<sup>(2)</sup> LLR no ha sido evaluada en un ensayo clínico aceptable, por lo que su seguridad y eficacia es desconocida.

casos el cuadro se asoció a la administración de la primera vacuna frente al rotavirus, comercializada en 1998 (RotaShield®), motivando su retirada al año siguiente<sup>24,25</sup>. La autorización de nuevas vacunas debía tener en cuenta este posible efecto adverso<sup>26</sup>, en principio cuantificado en 1/10.000 vacunaciones, pero posteriormente revalorado hacia un riesgo significativamente inferior<sup>27-32</sup>.

Los últimos estudios que analizan el riesgo de invaginación apuntan a un efecto edad dependiente<sup>33</sup>, apareciendo fundamentalmente cuando la vacunación se inicia pasados los 2 meses de vida, y algunos autores han planteado la posibilidad de reintroducción de RotaShield® con una pauta de vacunación más restrictiva. No obstante, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS declaró a principios de 2006 que los datos disponibles no son suficientes para concluir que el uso de RotaShield® antes de los 60 días de edad esté asociado a un menor riesgo relativo de invaginación intestinal<sup>34</sup>.

En la tabla IV se muestran los resultados de seguridad de los ensayos actuales, con una muestra suficiente, que descartan en principio la asociación con invaginación intestinal si las dosis de vacunación se administran

precozmente. Queda por determinar el verdadero riesgo en niños mayores de 6 meses, así como otros posibles efectos secundarios que sólo puedan ser detectados tras la administración masiva a un gran número de niños en diferentes regiones.

### APLICABILIDAD CLÍNICA

A pesar de los buenos resultados de estos ensayos clínicos quedan cuestiones importantes pendientes de resolver para su inclusión en los calendarios de vacunación sistemática, tales como el paso transplacentario de anticuerpos, la lactancia materna, la coadministración con otras vacunas sistemáticas, las interferencias con otros agentes bacterianos o virales y la respuesta a la vacunación de pacientes con características especiales<sup>19</sup>.

Igualmente, resulta necesario considerar las diferencias en la epidemiología del rotavirus entre países desarrollados y en vías de desarrollo (tabla V), lo que puede llevar a una efectividad diferente de las vacunas orales según las zonas. En el caso de Europa, debido a que la mortalidad por rotavirus es baja, con frecuencia la infección es percibida como leve y de importancia menor. Recientes trabajos, sin embargo, tratan de cuantificar la carga de la enfermedad en nuestro entorno<sup>35-37</sup>, inten-

**Tabla IV. Ensayos sobre la seguridad de las vacunas focalizados en el riesgo de invaginación<sup>20</sup>**

	Lugar	Período de seguimiento posvacunación	Número de participantes		Casos de invaginación		Riesgo relativo (IC 05%)	
			Vacuna	Placebo	Vacuna	Placebo		
Monovalente (Rotarix®)	Europa, Asia, Latinoamérica <sup>17</sup>	31 días	~31500	~31500	Total	6	7	~0,86 (0,29-2,55)
					Dosis 1	1	2	~0,50 (0,05-5,51)
					Dosis 2	5	5	~1,00 (0,29-3,45)
	Latinoamérica <sup>40</sup>	1 año	10159	10010	Total	4	14	0,28 (0,10-0,81)
Pentavalente (RotaTeq®)	EE.UU., otros <sup>18</sup>	42 días	~35150	~35150	Total	6	5	~1,20 (0,37-3,93)
					Dosis 1	0	1	~0 (0-17,30)
					Dosis 2	4	1	~4,00 (0,45-35,79)
					Dosis 3	2	3	~0,67 (0,11-3,99)
			1 año		Total	12	15	~0,80 (0,35-1,71)

**Tabla V.** *Diferencias en la epidemiología del rotavirus entre países desarrollados y en vías de desarrollo. Implicaciones para las estrategias de vacunación<sup>39</sup>*

	<b>Países desarrollados</b>	<b>Países en desarrollo</b>	<b>Impacto en la evaluación de un programa de vacuna</b>
Porcentaje de hospitalizaciones por rotavirus en < 1 año	40%	80%	Ante la precocidad de la primera infección en países en desarrollo se podría aumentar el impacto de la efectividad de la vacuna considerando calendarios vacunales alternativos (ejemplo: vacunación neonatal)
Estacionalidad	Invierno	Todo el año	En países desarrollados, asegurar vacunación antes del pico estacional. En países en desarrollo, asegurar vacunación a la edad diana
Letalidad	Baja	Alta	Los resultados de los ensayos y programas de las vacunas podían depender del lugar de realización de los mismos
Infecciones mixtas	Raras	Frecuentes	Podría limitar la eficacia estimada de la vacuna en países en desarrollo
Número de serotipos	4-5 serotipos comunes	Más diversidad de serotipos	La formación de vacunas en países en desarrollo podría requerir incorporar serotipos adicionales.
Inóculo necesario para respuesta inmunitaria	Bajo	¿Alto?	Posibles diferencias relacionadas con modos alternativos de transmisión. Podrían requerir mayores o más número de dosis en países en desarrollo
Presencia de otros patógenos entéricos	Raro	Frecuente (10-30%)	Podría limitar la administración de vacuna en países en desarrollo y necesitar un incremento de la dosis o número de dosis.

tando incorporar los costes económicos derivados de las hospitalizaciones, infecciones nosocomiales, visitas médicas, etc.

Para alcanzar un conocimiento real del impacto de la enfermedad por rotavirus, generalmente infradiagnosticada, es importante conocer los ámbitos en los que los niños reciben atención para los cuadros de gastroente-

ritis y las actitudes y prácticas de la población respecto a la diarrea pediátrica y su tratamiento. Por ello la OMS ha desarrollado un protocolo para que los países puedan obtener datos sobre la carga de morbilidad local atribuible a la infección por rotavirus en niños pequeños. Tal información se necesitará en el futuro cuando los países consideren la introducción de la vacuna antirotavírica<sup>38,39</sup>.

**Bibliografía**

1. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's Guides to The Medical Literature VI. How to use an overview. *JAMA*. 1994;272: 1367-71.
2. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*. 1996; 174 (Suppl 1):S30-6.
3. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotaviruses. *Lancet*. 2002;359:640-2.
4. Cunliffe NA, Dove W, Bunn JE, Ramadam MB, Nyangao JW, Riveron RL, et al. Expanding global distribution of rotavirus serotype G9: Detection in Lybia, Kenya, and Cuba. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:890-2.
5. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25 (1 Suppl):S30-41.
6. Díez-Domingo J, Oyagüez I, Ballester A, González A, Casaní C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:455-7.
7. Román Riechmann E. Comité Asesor de Vacunas. Vacunación frente a rotavirus. En: Manual de vacunas en pediatría. Asociación Española de Pediatría; 2005. p. 602-7.
8. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;5:65-72.
9. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:304-6. [Fecha de consulta 12/06/2006]. Disponible en: <http://gov/ncidod/EID/vol12no02/05-0006.htm>.
10. Rossignol JF, Abu-Zekry M, Hussein A, Santero MG. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:124-129. [Fecha de consulta 22/06/2006]. Disponible en: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606688521/fulltext?isEOP=true](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606688521/fulltext?isEOP=true)
11. Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, Pitan OC, Leibovici L. Vacuna antirrotavirus para la prevención de la diarrea (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: [www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23: 937-43.
13. Salinas B, Pérez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:807-16.
14. Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis*. 2005;192 (Suppl 1):S6-16.
15. Dennehy P, Brady R, Halperin S, Ward R, Alvey J, Fischer Jr FH, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:481-8.
16. Vesikari T, Karvonen A, Forrest BD, Hoshino Y, Chanock RM, Kapikian AZ. Neonatal administration of rhesus rotavirus trivalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:118-22.
17. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:11-22.
18. 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.
19. Giménez-Sánchez F, Martín F, Bernaola E, Baca M, de Juan F, Díez J, y cols. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64: 573-7.
20. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *The Lancet*. Published online June 13, 2006 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68815-6. [Fecha de consulta 22/06/2006]. Disponible en: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606688156/fulltext?isEOP=true](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606688156/fulltext?isEOP=true)
21. Cuervo Valdés JJ, Carreazo Pariasca NY. Una vacuna oral monovalente frente a rotavirus es eficaz e inmunógena. *Evid Pediatr*. 2006;2:11.
22. Steele AD, Tumbo JM, Armah GE, Reynders J, Scholtz F, Bos P, et al. Concomitant administration of live attenuated oral rotavirus vaccine (RIX4414) with poliovirus vaccines in African infants. Poster presented at ESPID Annual Meeting, May 2005.
23. WHO. In: Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries. Geneva: World Health Organization; 2000. p. 1-56.
24. Initiative for Vaccine Research (IVR). New Vaccines against Infectious Diseases: Research and Development Status. IVR, WHO, April 2005, updated February 2006. [Fecha de consulta 12/06/2006]. Disponible en: [www.who.int/vaccine\\_research/documents/en/Status\\_Table.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/Status_Table.pdf)
25. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:1007.
26. Bines JE, Ivanoff B. Vaccines and Biologicals. Acute intussusception in infants and children. Incidence, clinical presentation and management: a global perspective. World Health Organization. A report prepared for the Steering Committee on Diarrhoeal Disease Vaccines, Vaccine Development. WHO/V&B/02.19. Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2002. [Fecha de consulta 12/06/2006].

- 2006] Disponible en [www.who.int/vaccines-documents/Docs/PDF02/www640.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/Docs/PDF02/www640.pdf).
27. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics*. 2002;110:e67.
  28. Simonsen L, Morens DM, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder WC. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet*. 2001;358:1224-7.
  29. Chang HG, Smith PF, Ackelsberg J, Morse DL, Glass RI. Intussusception, rotavirus diarrhea, and rotavirus vaccine use among children in New York state. *Pediatrics*. 2001;108:54-60.
  30. 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.
  31. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis*. 2003;187:1301-8.
  32. Murphy TV, Smith PJ, Gargiullo PM, Schwartz B. The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy decisions. *J Infect Dis*. 2003;187:1309-13.
  33. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis*. 2005;192 (Suppl 1):S36-43.
  34. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Weekly Epidemiological Record. World Health Organization. 13 January 2006, vol. 81, 2 (pp 12-20). [Fecha de consulta 12/06/2006]. Disponible en: [www.who.int/wer/2006/wer8102.pdf](http://www.who.int/wer/2006/wer8102.pdf).
  35. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25 (Suppl 1):S7-11.
  36. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25 (Suppl 1):S12-21.
  37. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe. what makes sense? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25 (Suppl 1):S48-55.
  38. Bresee J, Parashar U, Holman R, Gentsch J, Glass R, Ivanoff B, et al. Generic protocol for hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children under 5 years of age. In: generic protocols for (i) hospital-based surveillance to estimate the burden of gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey in utilization of health care services for gastroenteritis in children; field test version (WHO/V&B/02.15). Geneva: World Health Organization; 2000. p. 1-44. [Fecha de consulta 12/06/2006]. Disponible en: [www.who.int/vaccine\\_research/diseases/rotavirus/documents/en](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/rotavirus/documents/en)
  39. Bresee JS, Glass RI, Parashar U, Gentsch J. Rotavirus. In: Bloom BR, Lambert PH, eds. *The Vaccine Book*. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press; 2003. p.225-43.
  40. Macías M, López P, Velázquez FR, Vergara RF, Salmerón J, Tavares JL, et al. The rotavirus vaccine RIX 4414 (Rotarix) is not associated with intussusception in one year old infants. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Dec 16-19, 2005. Washington DC, Poster No. G-841.