



## Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología respecto a vacuna anti-rotavirus. Marzo 2006

*Alma Muñoz M., Katia Abarca V., Vivian Luchsinger F., M. Teresa Valenzuela B. y Jorge Jiménez de la J., en representación del Comité Consultivo de Inmunizaciones, Sociedad Chilena de Infectología*

Recibido: 7 marzo 2006

Aceptado: 14 marzo 2006

**Correspondencia a:**

Alma Muñoz M.  
almamunoz@adsl.tie.cl

**Nota:** Para evitar posibles conflictos de interés, en la elaboración de este documento no participaron los miembros del CCI que han estado involucrados en algunos de los estudios clínicos de vacuna Rotarix®.

### Rotavirus Vaccine. Statement of the Consultive Committee of Immunizations on behalf of The Chilean Infectious Diseases Society. March 2006.

The article briefly reviews the epidemiology of rotavirus infection and the scientific information of the rotavirus vaccines: Rotashield®, withdrawn from the market due to its association with intussusception, Rotateq® currently in an advanced phase of development, and Rotarix®, recently licensed in Chile. Considering the available information, the Consultive Committee of Immunizations of the Chilean Society of Infectious Diseases, summarizes its conclusions and makes recommendations for infants vaccination against rotavirus in our country.

**Key words:** rotavirus, rotavirus vaccine, intussusception, infants.

**Palabras claves:** rotavirus, vacuna rotavirus, invaginación intestinal, lactantes.

**E**n una perspectiva mundial, rotavirus es el principal agente etiológico de gastroenteritis y deshidratación grave en niños bajo 2 años de edad. Este virus infecta prácticamente a todos los niños en los primeros cinco años de vida, estimándose que 600.000 de ellos mueren cada año por esta causa, principalmente en países en vías de desarrollo<sup>1-4</sup>. En naciones industrializadas, esta enfermedad es causa de numerosas consultas y hospitalizaciones con un alto costo sanitario y social. En Chile se ha estimado que la infección por rotavirus bajo 3 años de edad determinaría 53.000 consultas de urgencia y 8.000 hospitalizaciones anuales<sup>5</sup>.

Ochenta y cinco por ciento 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<sup>6-8,10</sup>. En los últimos años se ha observado la emergencia del tipo G9<sup>8-9</sup>. La distribución de estos serotipos varía en el tiempo y según la ubicación geográfica; en Chile se han detectado los 4 serotipos antes mencionados, con predominio de G1 y, en los últimos dos años, de G4<sup>10-11</sup>.

Un mejor saneamiento ambiental y la promoción de la lactancia materna no han logrado disminuir la incidencia de diarrea por rotavirus y, en ausencia de un tratamiento específico contra este agente, la prevención mediante el uso de vacunas constituye la mejor estrategia de control.<sup>11-12</sup>

Una vacuna ideal contra rotavirus debe reproducir la respuesta inmune que se genera frente a la infección natural<sup>13</sup>, previniendo los casos de mayor gravedad, reduciendo las hospitalizaciones, la morbi-mortalidad y su gran impacto socioeconómico. Los primeros esfuerzos por desarrollar una vacuna anti-rotavirus comenzaron en 1980, con la elaboración de una vacuna oral monovalente que contenía virus atenuado derivado de una cepa bovina (RTI-4237)<sup>13-14</sup>. La alta eficacia observada en la prevención de infección grave en países industrializados no pudo ser reproducida en países en vías de desarrollo, probablemente por la diferencia entre el serotipo más prevalente en estos lugares y el contenido en la vacuna, por lo que no se continuó su desarrollo. Otras vacunas monovalentes de simio y humanas también fueron discontinuadas por su variable eficacia<sup>14</sup>.

Con el objetivo de ampliar el espectro antigénico se desarrolló una vacuna oral tetravalente generada por reordenamiento entre una cepa humana y una de mono rhesus (Rotashield®, de Wyeth Laboratories INC)<sup>14-16</sup>, capaz de inducir inmunidad específica para los serotipos humanos G1, G2, G3 y G4. Diversos estudios realizados con tres dosis en lactantes, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, establecieron que la vacuna era segura, bien tolerada y con una alta eficacia para prevenir enfermedad grave (88-100%)



y hospitalización (70-100%)<sup>18-19</sup>. En agosto de 1998 la Food and Drug Administration (FDA) de E.U.A. autorizó su utilización en lactantes norteamericanos, a los 2, 4 y 6 meses de edad. En julio de 1999, habiéndose aplicado más de un millón de dosis, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), de Atlanta<sup>17,20</sup>, recomendó suspender su administración debido a 15 casos de invaginación intestinal notificados en sujetos que habían recibido la vacuna. El riesgo de presentar este evento se estimó en 1:4.500 vacunados, siendo mayor entre los días 3 y 7 después de administrada la primera dosis. En octubre de 1999, en forma voluntaria, la compañía manufacturadora decidió el retiro de la vacuna del mercado. En base a análisis posteriores que mostraron la menor edad de los lactantes que presentaron invaginación respecto a los que desarrollaron esta patología en forma natural (4 a 9 meses), se ha postulado que Rotashield® habría seleccionado a los niños susceptibles de desarrollar invaginación por otras causas<sup>21</sup>. Por otra parte, los casos de invaginación estaban claramente relacionados con la edad, puesto que 80% de ellos ocurrió en niños que recibieron la primera dosis después de los tres meses de edad.

Al momento en que Rotashield® fue retirada del mercado, existían dos vacunas en etapas avanzadas de investigación: una vacuna bovina-humana pentavalente (Rotateq®, desarrollada por Merck Sharp & Dohme), y una vacuna monovalente humana atenuada (Rotarix®, de Glaxo SmithKline). Ambas compañías realizaron estudios de fase I y II para determinar la seguridad de las vacunas respecto a reacciones inmediatas, y de fase III, para evaluar la seguridad respecto de invaginación intestinal, teniendo como punto de comparación lo observado con la vacuna Rotashield®, cuyo riesgo para gatillar invaginación intestinal ha disminuido a 1:10.000 vacunados, de acuerdo a las últimas revisiones, lo que aún es considerado elevado.

Rotateq® es una vacuna pentavalente obtenida por reordenamiento entre virus de origen bovino y humano, eficaz contra serotipos G1, G2, G3, G4 y P8. Se administra por vía oral en tres dosis. Ha demostrado una eficacia de 74% para prevenir cualquier enfermedad por rotavirus y de 98% para los casos más graves, disminuyendo las visitas médicas en 86% y las hospitalizaciones en 96%<sup>29</sup>. Esta vacuna demostró protección específica contra serotipos G1 y G2 en 75 y 63% respectivamente, no pudiendo demostrarse para G3, G4 ni G9. Se midió una tasa de excreción viral de 12,7% con posterioridad a la primera dosis y 0% tras la segunda y tercera dosis<sup>29</sup>. No existe suficiente información respecto de su potencial interferencia con la administración concomitante de vacuna polio oral. La evaluación en cerca de 70.000 niños en 11 países (prin-

cipalmente de E.U.A.- 33.000- y Finlandia -33.500), con un período de observación de 42 días después de administrar cada dosis, demostró que esta vacuna es segura y bien tolerada. Se detectaron 11 casos de invaginación intestinal, 6 entre los vacunados y 5 en el grupo que recibió placebo (RR 1,6). Ninguno de los casos presentado en el grupo vacunado ocurrió con posterioridad a la primera dosis<sup>17,28-29</sup>. En febrero de 2006 Rotateq® fue aprobada por la FDA y un comunicado de prensa del CDC publicado el 21 de febrero de 2006<sup>30</sup> recomienda su uso en lactantes a partir de las 6 semanas de vida, administrada por vía oral en tres dosis, separadas por intervalos de 4 a 10 semanas, no debiendo administrarse la última dosis más allá de los 8 meses de edad. Esta vacuna no se encuentra licenciada en Chile por lo que no incluye en las recomendaciones ni conclusiones de este documento.

Rotarix® (RIX4414) es una vacuna monovalente que contiene virus atenuado, derivado de una cepa humana (89-12) G1. Se administra por vía oral en dos dosis, a partir de las 6 semanas de vida. 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 es segura y bien tolerada<sup>17,22-25</sup>. El estudio de fase III para evaluar eficacia contra casos de infección grave y seguridad respecto a invaginación intestinal fue realizado en 63.225 niños bajo 6 meses de edad, principalmente en Latinoamérica<sup>25</sup>. Cincuenta por ciento de ellos respondió a la primera dosis y los restantes lo hicieron tras el segundo inóculo. La vacuna mostró una eficacia protectora de 63 a 73% para prevenir gastroenteritis por rotavirus, 91% para casos graves causados por serotipos G1 y G9, y 88% para cuadros causados por G3, con una reducción de 85% en las hospitalizaciones<sup>25</sup>. Para analizar la seguridad de este producto, los vacunados fueron seguidos hasta 2 meses después de recibir la última dosis, detectándose 16 casos de invaginación intestinal en el grupo placebo y 9 casos en el grupo vacunado (RR 0,56), la mayoría de los casos de invaginación se presentó después de la segunda dosis. En 35 a 44% de los sujetos vacunados se observó excreción viral al 7º día tras la primera dosis y entre 11 y 21% con posterioridad a la segunda dosis<sup>22</sup>. No se observó interferencia con la administración concomitante de otras vacunas programáticas. Con respecto a la vacuna polio oral, en un estudio realizado en Sudáfrica se demostró mantención de los niveles de seroprotección para los 3 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, lo que se recuperó con la administración del segundo inóculo<sup>26</sup>.

Rotarix® ha sido aprobada en varios países latinoamericanos como México, Brasil y República Dominicana. En nuestro país fue registrada en septiembre del 2005. El esquema de vacunación recomendado es de dos dosis por vía oral, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ambas, a lactantes bajo 6 meses de edad. El laboratorio fabricante sugiere la primera dosis entre las 6 y 14 semanas de edad, y la segunda dosis entre las 14 y 24 semanas de vida. La vacuna está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida después de la administración de vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna, y en lactantes con enfermedad gastrointestinal crónica, incluyendo malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal no corregidas. Se recomienda posponer su administración en lactantes que están cursando con cuadros febriles, vómitos y diarrea. La vacuna aún no ha sido estudiada en niños inmunocomprometidos, por lo que por ahora no estaría recomendada en ellos.

Pese a su trascendencia, no se han publicado aún estudios de costo-beneficio en nuestro país. A la fecha sólo se dispone de un estudio, realizado por el laboratorio fabricante, que muestra que esta vacuna sería costo efectiva para nuestro país.

### Conclusiones

1. El CCI considera que la gastroenteritis por rotavirus constituye un problema de salud pública importante en términos de morbilidad en nuestro país, representado por un elevado número de consultas, hospitalizaciones y gastos económicos. La mortalidad por este agente no es relevante en Chile.
2. El CCI reconoce la necesidad de disponer de vacunas efectivas y seguras contra rotavirus.
3. En base a la información publicada, el CCI estima que la vacuna Rotarix®, recientemente licenciada

en Chile, es segura, habiéndose descartado asociación con invaginación intestinal en estudios efectuados en más de 63.000 niños latinoamericanos.

4. La vacuna Rotarix® es eficaz en prevenir los cuadros de gastroenteritis por rotavirus, en especial aquellos más graves (eficacia protectora de 63 a 73% para gastroenteritis por rotavirus, 88 a 91% para casos graves causados por los serotipos G1, C3 y G9 y 85% para reducir las hospitalizaciones por rotavirus).
5. El CCI estima conveniente la realización de análisis costo-beneficio de ésta y otras vacunas en nuestro país, que ayuden a la decisión de incorporar nuevos productos al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).
6. Es recomendable promover la vacunación contra rotavirus a lactantes bajo 6 meses de edad. De acuerdo a las instrucciones del proveedor, es recomendable por ahora administrar la vacuna sólo a lactantes bajo ese límite de edad, pues a la fecha no se dispone de estudios de seguridad en niños mayores.
7. La vacuna anti-rotavirus puede administrarse en forma concomitante con la vacuna polio oral, lo cual facilita el cumplimiento de las metas del PAI.

### Resumen

Se presenta una breve revisión de la epidemiología de la infección por rotavirus y de los antecedentes científicos de las vacunas Rotashield®, retirada del mercado luego de mostrar asociación con invaginación intestinal en EEUU, Rotateq® actualmente en fases finales de desarrollo y Rotarix®, recientemente licenciada en Chile. Considerando estos antecedentes, el Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología, indica sus conclusiones y recomendaciones en relación a la vacunación anti-rotavirus de lactantes en nuestro país.

### Referencias

- 1.- Parashar U D, Hummelman E G, Bresee J S, Miller M A, Glass R I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
- 2.- Parashar U D, Bresee J S, Glass R I. The global burden of diarrhoeal disease in children. *Bull World Health Org* 2003; 81: 236.
- 3.- Podewils L J, Mintz E D, Nataro J P, Parashar UD. Acute infectious diarrhoea among children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 155-68.
- 4.- Kane E M, Turcios R M, Arvay M L, García S, Bresee J S, Glass R I. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 371-7.
- 5.- O'Ryan M, Pérez Schael I, Mamani N, Peña A, Salinas B, Gonzalez G et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 685-93.
- 6.- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 29-56.
- 7.- Gentsch J R, Laird A R, Bielfelt B, Griffin D D, Banyai K, Ramachandran M et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: Implications for rotavirus vaccine programs.



- J Infect Dis 2005; 192: S146-59.
- 8.- Cunliffe N, Bresee J, Gentsch J, Glass R. The expanding diversity of rotaviruses. *Lancet* 2002; 359: 640-2.
  - 9.- Cunliffe N A, Dove W, Bunn J E, Ramadam M B, Nyangao J W, Riveron R L et al. Expanding global distribution of rotavirus serotype G9: Detection in Lybia, Kenya, and Cuba. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:890-2.
  - 10.- Castello A A, Arvay M L, Glass R I, Gentsch J. Rotavirus strain surveillance in Latin America: a review of the last nine years. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S168-72.
  - 11.- Linhares A C, Bresee J S. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2000; 8: 305-31
  - 12.- Wood D. WHO Informal Consultative Group. WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccines. Mexico City, Mexico, 8-9 February 2005. *Vaccine* 2005; 23: 5478-8.
  - 13.- Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, Pitan OC, Leibovici L. Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
  - 14.- Glass R I, Bresee J S, Parashar U D, Turcios R, Fischer T, Jiang B et al. Rotavirus vaccines: past, present, and future. *Arch Pediatr* 2005; 12: 844-7.
  - 15.- Bresee J S, Parashar U D, Widdowson M A, Gentsch J R, Steele A D, Glass R I. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 947-52.
  - 16.- Glass R I, Bresee J S, Turcios R, Fischer T K, Parashar U D, Steele A D. Rotavirus vaccines: Targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005; 192: S160-6.
  - 17.- O'Ryan M. Vacunas anti-rotavirus: Al fin una realidad. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 345-54.
  - 18.- Rennels M B, Glass R I, Dennehy P H, Bernstein D I, Pichichero M E, Zito E T, et al. Safety and efficacy of high dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines: report of the national multicenter trial. *Pediatrics* 1996; 97: 7-13.
  - 19.- Santosham M, Moulton LH, Reid R, Croll J, Weatherholt R, Ward R, et al. Efficacy and safety of high dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 1997; 131: 632-8.
  - 20.- Intussusception among recipients of rotavirus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 577-81.
  - 21.- Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, and Kapikian A. More on RotaShield and intussusception: The role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192: S36-43.
  - 22.- Salinas B, Pérez Schael I, Lindares A C, Ruiz Palacios G M, Guerrero M L, Yarzabal J P 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.
  - 23.- De Vos B, Vesikari T, Lindares A C, Salinas B, Pérez Schael I, Ruiz-Palacios G M, et al. A Rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S179-S182.
  - 24.- Linhares A C, Ruiz-Palacios G M, Guerrero M L, Salinas B, Pérez-Schael I, Clemens S A, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: A Latin American experience. *Vaccine*. En prensa. (Disponible online en [www.scinedirect.com](http://www.scinedirect.com)).
  - 25.- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velazquez F R, Abate H, Breuer T, Clemens S C et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
  - 26.- Steele A D, Tumbo J M, Armah G E, 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.
  - 27.- Rotavirus and Rotavirus vaccines. Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium July 7-9, 2004. Mexico City. Session IV. Results with new rotavirus vaccines. ([http://www.rotavirus.org/documents/MexicoCityProceedings\\_000.pdf](http://www.rotavirus.org/documents/MexicoCityProceedings_000.pdf)).
  - 28.- Heaton P M, Goveia M G, Miller J M, Offit P, Clark H F. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005; 192: S17-21.
  - 29.- Vesikari T, Matson D O, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
  - 30.- CDC's Advisory Committee recommends new vaccine to prevent rotavirus. February 21, 2006. [http://www.cdc.gov/nip/pr\\_rotavirus](http://www.cdc.gov/nip/pr_rotavirus) (accedido 26 de febrero, 2006).