



## EVIDENCIAS EN PEDIATRIA

### Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

#### **Una vacuna oral monovalente frente a rotavirus es eficaz e inmunógena.**

Cuervo Valdés JJ, Carreazo Pariasca NY. Evid Pediatr. 2006; 2: 11

**Términos clave en inglés:** rotavirus infections/prevention & control; rotavirus vaccines/administration & dosage; risk assessment

**Términos clave en español:** infecciones por rotavirus: prevención y control; vacunas contra rotavirus: administración y dosificación; valoración de riesgos

Fecha de recepción: 13 de febrero de 2006

Fecha de aceptación: 23 de febrero de 2006

Fecha de publicación: 1 de marzo de 2006

La versión electrónica de este artículo así como información sobre la revista se encuentran disponibles en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm>

EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados



**Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria**

Al cuidado de la infancia y la adolescencia



## Una vacuna oral monovalente frente a rotavirus es eficaz e inmunógena.

Revisores:

Jaime Javier Cuervo Valdés. Centro de Salud Urbano I Mérida. jjcuervov@terra.es

Nilton Yhuri Carreazo Pariasca. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima (Perú). yhuero@gmail.com

### Referencia bibliográfica:

Salinas B, Perez 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

### Resumen Estructurado:

**Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de virus atenuados frente al rotavirus.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado con placebo.

**Emplazamiento:** estudio multicéntrico realizado en zonas urbanas de nivel socioeconómico medio y bajo en Belem (Brasil), México y Valencia (Venezuela).

**Población de estudio:** participaron 2.155 lactantes. Se incluyeron: lactantes sanos de 6-12 semanas de edad con un peso al nacimiento superior a 2.000 g. Se excluyeron aquellos con historia de gastroenteritis por rotavirus, enfermedad o malformación gastrointestinal, previamente vacunados, inmunocomprometidos, o contacto en casa con inmunodeprimidos o mujeres embarazadas. Se realizó un seguimiento hasta el año de edad de los niños. De los 2.155 que iniciaron el estudio, se perdieron durante el seguimiento 151 lactantes.

**Intervención:** se establecieron 4 grupos de

estudio (3 con vacuna y 1 de placebo) a los que fueron asignados de forma aleatoria los participantes en el estudio. A los tres grupos vacunados se administró oralmente la vacuna monovalente frente a rotavirus RIX4414, en tres concentraciones distintas de unidades formadoras de colonias (ufc) ( $10^{4,7}$ ,  $10^{5,2}$  o  $10^{5,8}$ ). Se dieron dos dosis de vacuna a los 2 y 4 meses de edad conjuntamente con las vacunas habituales, excepto la polio oral que se administró 15 días antes o después de la del rotavirus; a los 6 meses de edad se vacunan de la 3ª dosis de las vacunas habituales.

**Medición de resultados:** la medida principal de resultados fue la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en cada grupo a partir de los 15 días de la segunda dosis. La eficacia se calculó a partir de la reducción del riesgo relativo (RRR). Se recogieron muestras sanguíneas a todos los lactantes justo antes de la 1ª vacunación para excluir una infección previa por rotavirus. A 800 niños se les extrajo sangre 2 meses después de la 1ª vacunación (serología IgA frente a rotavirus) y 2 meses después de la 2ª dosis de vacuna (serología IgA frente a rotavirus y anticuerpos frente antígenos de las vacunas habituales). A la mitad de éstos se les realizó análisis de heces en el día 0 y 7 después de cada dosis para detectar rotavirus. En la visita al año de edad se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los participantes en el estudio (a todos serología IgA frente a rotavirus y a un subgrupo anticuerpos frente antígenos de las vacunas habituales). A los padres se les entregó

material para registrar incidencias de una serie de síntomas. Todos los efectos adversos serios fueron examinados periódicamente por un comité de control independiente.

**Resultados principales:** durante el seguimiento se registraron 1.635 episodios de gastroenteritis en 787 niños (573 vacunados y 214 placebo), apareciendo rotavirus en el 9% de los casos. Comparado con placebo los vacunados tenían significativamente menos episodios de gastroenteritis por rotavirus (RRR=61%; IC95%: 42-74%), menos episodios graves (RRR=74%; IC95%:56-85%) y menos hospitalizaciones (RRR: 79%; IC95%: 48-92%). El grupo de 10<sup>5,8</sup> presentó la mayor eficacia protectora frente a cualquier gastroenteritis por rotavirus (RRR=70%; IC95%: 46-84%) y formas graves (RRR=86%; IC95%: 63-96%). La seroconversión de IgA (> 20u/ml) anti-rotavirus 2 meses después de la primera dosis osciló entre un 38% (grupo 10<sup>4,7</sup>) y un 43% (grupo 10<sup>5,8</sup>); 2 meses después de la segunda dosis varió entre un 61% (grupo 10<sup>4,7</sup>) y un 65% (grupo 10<sup>5,8</sup>). Se observó la presencia de rotavirus vacunales en heces en el 35-44% de los vacunados al 7º día de la 1ª dosis y en el 11-21% a los 7 días de la 2ª dosis. Solo un caso (del grupo 10<sup>5,8</sup>) eliminaba rotavirus vacunales a los 60 días de la primera dosis. Los efectos adversos observados fueron similares en todos los grupos incluido el de placebo, y las reacciones adversas serias (incluida una invaginación) no estuvieron relacionadas con la vacunación.

**Conclusión:** dos dosis de vacuna RIX4414 son eficaces en la prevención de gastroenteritis grave por rotavirus y disminuyen hospitalizaciones.

**Comentario crítico:**

**Justificación:** la gastroenteritis por rotavirus afecta principalmente a lactantes e infancia temprana y es una importante causa de morbi-mortalidad, siendo los casos fatales más frecuentes en los países en vías de desarrollo. En los últimos cuatro años, el porcentaje de hospitalizaciones por diarrea atribuibles a rotavirus ha aumentado de 22% (17-28%) a 39% (29-45%), lo que da un resultado aproximado de 611.000 muertes anuales relacionadas a rotavirus<sup>1</sup>. Es en este escenario en el que se plantea la obtención de una vacuna de alta eficacia (> 90%) como una necesidad. Por ello son importantes los trabajos que demuestren la eficacia, efectividad y seguridad de estas nuevas vacunas de cara a una posterior implantación en los calendarios vacunales.

**Validez o rigor científico:** la población estudiada es bastante homogénea y se explican bien los métodos utilizados en la selección de los grupos que van a ser estudiados. Con relación a la validez interna, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante serología a subgrupos conformados de manera aleatoria (N=800, 52% del total de lactantes que recibieron vacuna atenuada) y la evaluación de la eficacia se realizó en 85,7% del total de vacunados (se realizó análisis por intención de tratar). La medición principal del resultado es la reducción en el número de episodios de gastroenteritis, pero esta medición se inicia 15 días después de la administración de la segunda dosis de vacuna. Asimismo, en el 25% de los episodios de gastroenteritis no se determinó la existencia de rotavirus.

**Relevancia clínica:** la comparación vacunado/placebo y enteritis por rotavirus muestra una reducción absoluta del riesgo (RAR)

del 7% y un nº de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 14. En una investigación posterior, Ruiz Palacios et al<sup>2</sup> encontraron una RRR del 84,7% (IC 95%: 71,7–92,4%) con 10<sup>6,5</sup> ufc de la vacuna RIX4414. Los resultados del presente estudio permiten corroborar estos resultados en América Latina. Vesikari et al<sup>3</sup> en un estudio en 68.000 lactantes con tres dosis de vacuna pentavalente, encontraron una RRR contra cualquier tipo de gastroenteritis por rotavirus del 74% y un 98% frente a formas graves y a su vez una disminución de las consultas por gastroenteritis por rotavirus de un 86%. Bajo la definición de seroconversión como un título de IgA anti-rotavirus  $\geq 20$  unidades/ml en lactantes seronegativos antes de la primera dosis, Dennehy et al<sup>4</sup> en una investigación realizada en Estados Unidos y Canadá, encontraron tasas de seroconversión mayores con la misma vacuna: 67,4% (grupo 10<sup>5,2</sup> ufc) y 78,2% (grupo 10<sup>6,4</sup> ufc).

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** este trabajo fue realizado en zonas urbanas de nivel socioeconómico bajo-medio de América Latina, lo que no es totalmente extrapolable a nuestro medio. Los estudios de fase III han logrado despejar las dudas en relación con la seguridad de la vacuna atenuada monovalente humana RIX4414. Vesikari et al<sup>3</sup>, no encontraron mayor riesgo de invaginación intestinal con la vacuna pentavalente. Sin embargo, valorando la eficacia relativa de esta vacuna, serían precisos más estudios sobre seguridad para recomendar su aplicación masiva. Asimismo es necesario evaluar el coste–efectividad de la intervención.

#### **Bibliografía:**

- 1-Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006 [en línea][fecha de consulta: 22-X-2005]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no02/05-0006.htm>
- 2-Ruiz-Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, Breuer T, Costa SA et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22
- 3-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.
- 4-Dennehy P, Brady R, Halperin S, Ward R, Alvey J, Fischer F 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