

Vacunas

Rosario Cáceres Fernández-Bolaños
Farmacéutica. Departamento Técnico. RICOF Sevilla. Email: rosariocaceres@redfarma.org.

VACUNA FRENT A ROTAVIRUS

La última novedad en el *Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida para el año 2024* del Consejo Interterritorial de Salud ha sido la **introducción de la vacunación de rotavirus (RV) a partir de las 6 semanas de edad** para todos los niños.

Desde el año 2008 el Comité Asesor de Vacunas lleva recomendando la inclusión de esta vacuna en el calendario financiado. En septiembre de 2016, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones evaluó la introducción de la vacuna frente a RV en el calendario de vacunación común infantil y concluyó no recomendar su introducción. En noviembre de 2019, se evaluó la vacunación de prematuros por ser un grupo especialmente vulnerable a la infección, con cuadros más graves que en los lactantes a término y se recomendó la vacunación en lactantes nacidos entre las semanas 25-27 y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. Puesto que en España las competencias en este ámbito están delegadas, dos comunidades autónomas vacunan frente a RV independientemente de lo que diga la Ponencia: Castilla y León incluye la vacunación para niños y niñas nacidos a partir del 1 de enero de 2023 y Galicia vacuna a partir de octubre de 2023 a todos los nacidos desde el 1 de agosto de 2023.

En cualquier caso, en España hemos tenido unas coberturas con prescripción privada del 43,2 % en la cohorte de 2015, 43,8 % en la cohorte de 2016, 44,9 % en la cohorte de 2017, 51,5 % en la cohorte de 2018, 57,9 % en la co-

horte de 2019, 59,5 % en la cohorte de 2020 y 65,2 % en la cohorte de 2021. Es decir, se han alcanzado coberturas de vacunación a través de la sanidad en España entre el 40 y el 70 % en función del año, superando el 75 % en algunas Comunidades Autónomas.

En el contexto europeo, desde el año 2006 y hasta la actualidad 16 países han ido introduciendo la vacuna en sus calendarios estatales: Bélgica en 2006, Austria, República Checa y Polonia en 2007, Finlandia en 2009, Grecia en 2011, Alemania en 2013, Estonia y Noruega en 2014, Letonia en 2015, Irlanda en 2016, Italia en 2017, Lituania en 2018, Suecia en 2019, Luxemburgo en 2020 y Francia en 2023. Fuera de la Comunidad Europea se vacuna de rotavirus en Estados Unidos desde 2006, Méjico y Australia desde 2007, Canadá e Israel desde 2010, Reino Unido desde 2013, Nueva Zelanda desde 2014, India desde 2016, Kyrgyzstan desde 2019 y Japón desde 2020.

COMPOSICIÓN DEL VIRUS, CEPAS Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

El RV se descubrió por primera vez en Australia en 1973 por el equipo de Ruth Bishop y un año más tarde se le asignó el nombre que actualmente conserva por su aspecto de rueda. Se trata de un virus de la familia Reoviridae sin envuelta lipídica y con un genoma de ARN de doble hélice segmentado en 11 partes, cada una de las cuales codifica para una proteína, menos el último de los segmentos que codifica dos.

Las proteínas virales se dividen en dos tipos: proteínas no estructurales (NSP1-NSP6) y proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7). Las no

estructurales son las encargadas de la replicación del virus, el ensamblaje de la partícula y la regulación de la respuesta innata. Las proteínas estructurales, por su parte, son las responsables de la especificidad del huésped y de la entrada en la célula. Las proteínas estructurales **VP4** (en adelante **P**, porque son sensibles a proteasas) y **VP7** (en adelante **G**, por ser glicoproteína) son muy importantes, ya que tienen determinantes antigenicos que son los que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes.

Existen varias especies de RV, si bien las que más frecuentemente producen brotes son la A en su inmensa mayoría, la B, que ha producido algunos brotes en Asia, y la C, causante de brotes diseminados en diferentes países pero productora de infecciones leves o asintomáticas. Dentro de los rotavirus A, existen 6 principales cepas que surgen de la combinación de diversos genotipos de las proteínas P y G. Así, las **cepas G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G12P[8]** son responsables del 90% de las infecciones en humanos. El genotipo predominante en España entre los años 2006 y 2020 fue G1P[8] (35,4 %), seguido del G9P[8] (19,3 %) y el G12P[8] (13,4 %) con cierta alternancia entre temporadas. En la temporada 2022-2023 el genotipo predominante fue el G3P[8].

El rotavirus A es el principal causante de gastroenteritis aguda (GEA) en niños, que cursa con diarrea y vómitos y es **una de las enfermedades más frecuentes en niños y la segunda causa de morbilidad y mortalidad en el mundo**. En países con bajo índice de desarrollo, a pesar de la introducción de las vacunas en muchos de ellos, se producen 200 000 muertes al año por esta causa infecciosa. En el resto de

países, aunque es cierto que la mortalidad es muy baja, la GEA producida por RV causa entre 75 000 y 150 000 hospitalizaciones y hasta 600 000 consultas médicas al año. Díez-Domínguez publicó en 2019 que, en España, la carga de GEA por RV en menores de 5 años en atención primaria oscila entre 15 y 19 casos por cada 1000 niños, y en atención hospitalaria entre 120 y 480 casos por cada 100 000.

Se trata de un virus extremadamente contagioso, de forma que prácticamente todos los niños menores de 5 años habrán estado en contacto con él al menos una vez en su vida. La transmisión es fecal-oral, y el enfermo contagia desde los primeros síntomas y hasta 8 días después, aunque si el paciente está inmunodeprimido, puede contagiar durante mucho más tiempo, incluso durante un mes. El virus, además, puede permanecer activo durante días en fómites, y solo hacen falta unos pocos viriones para producir la enfermedad. Todos estos factores son los que explican la alta contagiosidad del virus.

Como se ha sugerido, el RV produce unos cuadros de **diarrea y vómitos** más graves que los de otros agentes etiológicos productores de estos síntomas, lo que conlleva a deshidratación y/o desequilibrio electrolítico. También existe evidencia de que el virus produce manifestaciones fuera del cuadro digestivo, como convulsiones, leucomalacia, problemas neurológicos, encefalopatías y trastornos autoinmunes. La edad a la que más complicaciones produce en niños es la comprendida entre los 3 meses y los 2 años de vida.

VACUNAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

En España se dispone actualmente de dos vacunas comercializadas desde el año 2006, **Rotarix®** y **Rotateq®**. Ambas son vacunas vivas atenuadas de **administración oral** indicadas para la inmunización de niños a partir de las 6 semanas de edad. Estas vacunas

no pueden administrarse en caso de hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, antecedentes de invaginación intestinal o malformación congénita que pudiera predisponer a invaginación o inmunodeficiencia. En caso de enfermedad febril aguda o enfermedad con diarrea aguda o vómitos, habría que posponer la vacunación.

Las dos vacunas **pueden coadministrarse con el resto de las vacunas de calendario**, con la única salvedad de la vacuna de la polio oral, que disminuye la respuesta de la vacuna de rotavirus, pero esta es una vacuna que no se administra en España. Como las vacunas de rotavirus tienen sacarosa, que parece tener un efecto sobre la reducción del dolor, cuando se van a coadministrar, es buena idea administrar la vacuna frente a RV antes de las vacunas inyectadas. En el caso de que se observe o se sospeche firmemente que se ha tomado una dosis incompleta (por ejemplo, en caso de escupir o regurgitar la vacuna), puede administrarse una única dosis de reemplazo en la misma visita, pero esta circunstancia no se ha estudiado en los ensayos clínicos. En cualquier caso, si la vacuna ha entrado en contacto con la mucosa oral, se considera vacunación correcta y no hay necesidad de repetir dosis.

Desde el punto de vista de la seguridad, son vacunas **muy seguras**, ya que en ninguna de las dos vacunas se han visto diferencias significativas en el perfil toxicológico, sin diferencias en la incidencia de fiebre, diarreas y vómitos frente al control (placebo). La **eficacia** de ambas vacunas está por encima del **95 %** en cuanto a prevención de GEA grave por RV, y son igualmente eficaces evitando hospitalizaciones por esta causa.

Las **principales diferencias** entre las dos vacunas son las siguientes:

- **Composición:** Rotarix® está compuesta por una cepa de rotavirus humano RIX4414 (se denomina también **monovalente** humana

atenuada) mientras que Rotateq® contiene rotavirus tipo G1, G2, G3, G4 y P1A[8] reasortantes de rotavirus humano-bovinos (**pentavalente bovina-humana reordenada**).

- **Número de dosis:** Rotarix® se administra en **dos dosis**, mientras que el esquema de vacunación de Rotateq® es de **tres dosis**; en ambos casos, la separación entre dosis debe ser al menos de 4 semanas.

- **Intervalos de vacunación:** la primera dosis de Rotarix® debe administrarse antes de la semana 20, aunque lo recomendable es que no supere la semana 12, y la segunda dosis puede administrarse hasta la semana 24, aunque lo ideal es que se administre antes de la 16. Con respecto a Rotateq®, la primera dosis debe administrarse como máximo en la semana 12. Se recomienda que la pauta de vacunación de 3 dosis se complete a las 20-22 semanas de edad, aunque si es necesario, la tercera dosis se puede administrar hasta las 32 semanas.

- **Rotura de la cadena de frío:** si por error alguna de las dos vacunas se quedan fuera del frigorífico, Rotarix® es estable 72 h siempre que la temperatura esté entre 8 y 25°C, y 24 h si se encuentra entre 25 y 37°C. Rotateq® es estable hasta 36 h siempre que no supere los 25°C. Ninguna de las dos vacunas se puede congelar, en cuyo caso habría que desecharlas.

Con respecto a la **intercambiabilidad de las vacunas**, aunque la premisa general es que las vacunas son medicamentos no sustituibles y, por tanto, **debe dispensarse la especialidad prescrita y empezar y terminar con el mismo preparado**, el Comité Asesor de Vacunas indica que recientemente se han publicado pautas mixtas que parecen seguras y con una respuesta inmune comparable. Así pues, si se hubiera recibido previamente alguna dosis de vacuna frente al rotavirus y no se pudiese determinar qué preparado se ha utilizado o si se le hubieran adminis-

trado 2 dosis de diferente fabricante, se recomienda terminar la pauta con una de las vacunas disponibles hasta un total de 3 dosis teniendo en cuenta los intervalos reflejados en las fichas técnicas.

Ambas vacunas son compatibles con la lactancia y están exentas de lactosa y gluten.

Es importante que, aunque se trate de una vacuna oral, la administración debe realizarse en un centro sanitario por los siguientes motivos: es de suma importancia registrar la especialidad y lote de la vacuna administrada para que quede constancia en el sistema, se trata de un producto biológico que hay que desechar de la forma adecuada, y debe esperarse el tiempo reglamentario en el centro sanitario por si se produjera una reacción anafiláctica.

ÚLTIMAS EVIDENCIAS PUBLICADAS

En un análisis retrospectivo llevado a cabo en Holanda se analizaron los ingresos hospitalarios y asistencia a Atención Primaria entre enero de 2016 y enero de 2022 de los menores de 18 años con un RV positivo. De los 59 pacientes que cumplían estas premisas, 50 requirieron hospitalización (84,7 %), 18 necesitaron tratamiento intravenoso (30,5 %), y 10 (16,9 %) padecieron complicaciones neurológicas, de las cuales 6 fueron encefalopatías. Los autores concluyen que habría que vigilar, cuando se asiste a un niño con GEA por RV, otros síntomas más allá de los digestivos, como estos de tipo neurológico.

En otro estudio desarrollado en Canadá se estudió la seguridad de administrar vacuna frente a RV a niños de madres que durante el embarazo siguieron tratamientos biológicos inmunomoduladores. A las madres con enfermedades inflamatorias o autoinmunes se les recomienda seguir con el tratamiento inmunomodula-

dor durante el embarazo. Como esto puede producir inmunosupresión en el bebé, se recomienda evitar vacunas atenuadas en los primeros 6 o 12 meses de vida. Se realizó por tanto un estudio de cohortes prospectivo donde se realiza seguimiento a bebés a los que se administró la vacuna frente a RV y cuyas madres habían sido expuestas a agentes biológicos durante la gestación, excluyéndose los niños que tienen contraindicada la vacuna por otras causas o los mayores de 15 semanas de edad. Se realizó un seguimiento de 8 meses tras la pauta vacunal a esos niños con el fin de registrar diarrea severa, vómitos o invaginaciones intestinales. Entre mayo de 2017 y diciembre de 2021 se reclutaron 191 niños, de los cuales se vacunaron 168 y 150 completaron la pauta vacunal. El 35 % de las madres había sido tratada con infliximab, el 26 % con adalimumab, el 9 % con ustekinumab y otro 9 % con vedolizumab. El 93 % de las madres continuó el tratamiento biológico durante el tercer trimestre. Los eventos adversos notificados no tuvieron relación con la vacunación: 1 caso de vómitos y diarrea con diagnóstico final de reflujo gastroesofágico y erupción labial y otro caso de vómitos y diarrea que terminó siendo una alergia a la leche. Los autores concluyeron que la exposición de la madre a agentes biológicos no contraindica la vacunación frente a RV de sus bebés, y que se puede ofrecer la vacuna de forma segura a estas familias.

DISPENSACIÓN DE VACUNAS DE ROTAVIRUS DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

Este año, sin duda, se ha de hablar a los padres de la vacuna frente a RV como herramienta de prevención para sus hijos recién nacidos. Es cuando más énfasis se ha de hacer porque ya se dispone, además de la evidencia de la que disponemos desde hace casi 20 años, una instrucción del Ministerio instando a las Comunidades Autónomas a incluir la

vacuna en calendario antes de que termine el año 2025. No tiene sentido alguno, desde el punto de vista científico, que las familias de los niños que ahora están naciendo y que no van a poderse beneficiar de la vacuna financiada por una mera cuestión de cohortes de edad o de la Comunidad en la que vivan, no puedan conocer la herramienta, por lo que, como sanitarios, al menos se deberá informar sobre esta vacunación, que ha demostrado ser segura y efectiva para proteger a sus lactantes de hospitalizaciones y diarreas graves entre otras dolencias.

Por tanto, una frase que se puede incorporar al equipo de la farmacia cuando se vea la oportunidad (embarazadas, abuelos que refieren que acaban de serlo, padres que vienen a pesar a sus bebés recién nacidos...) podría ser: ¿te ha hablado tu pediatra de la vacuna frente a RV?

En este artículo se busca resolver muchas de las dudas más frecuentes que se plantean en las farmacias, pero ante otras que hagan dudar se recuerda que se dispone en todos los Colegios Farmacéuticos un Centro de Información del Medicamento donde se puede solicitar ayuda, así como las páginas de consulta cuyas referencias también tienes en esta sección.

Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Grupo de trabajo vacunación frente a rotavirus de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de Vacunación Frente a rotavirus. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Rotavirus_Recomendaciones2024.pdf (consultado el 29 de marzo de 2024).

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

Rotavirus. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35#9> (consultado el 29 de marzo de 2024).

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

Transporte y conservación de las inmunizaciones. 2024. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6#t6.1> (consultado el 30 de marzo de 2024).

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

BOT PLUS. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus>.

aspx (consultado el 29 de marzo de 2024).

Consejo Interterritorial de Salud. Calendario común de Vacunación a lo largo de toda la vida. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf (consultado el 29 de marzo de 2024).

Fitzpatrick T, Alsager K, Sadarangani M et al. Immunological effects and safety of live rotavirus vaccination after antenatal exposure to immunomodulatory biologic agents: A prospective cohort study from the Canadian Immunization Research Network. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2023; 7(9): 648-56. DOI: 10.1016/s2352-4642(23)00136-0.

Slotboom D, Peeters D, Groeneweg S et al. Neurologic Complications of Rotavirus Infections in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2023; 42(7): 533-36. DOI: 10.1097/INF.0000000000003921.

VACUNAS QUE DAN SORPRESAS

En la línea de lo descrito en esta sección del número 430 de *Panorama Actual del Medicamento*, a veces sucede que determinadas vacunas, además de proteger frente al patógeno para el que han sido desarrolladas, tienen la capacidad de demostrar eficacia protectora frente a otros microorganismos. Estos efectos inesperados y extraordinarios nos benefician por dos motivos: porque protegen frente a infecciones para las que a veces no existen vacunas, y sobre todo son un gran aliado en la lucha contra las resistencias antimicrobianas, que solo en Estados Unidos mata a 35 000 personas al año.

Así, la proteína Hyrl del hongo *Candida albicans* induce una respuesta protectora contra las proteínas de superficie de *Acinetobacter baumannii*, mediante inmunización activa y pasiva. Otros ejemplos incluyen antígenos de herpesvirus que inducen inmunoprotección contra los patógenos bacterianos *Listeria monocytogenes* y *Yersinia pestis*.

De forma similar, se ha demostrado que la vacunación contra el sarampión se asoció con una reducción de los casos de enfermedades respiratorias agudas en un 15-30 % en India y Pakistán, y de diarrea en un 12-22

% en la República Democrática del Congo, India, Nigeria y Pakistán, o cómo la administración de la vacuna antigripal repercutió en una reducción del 71 % del uso de antibióticos en niños europeos, o lo que es lo mismo, la desprescripción de más de 14 800 antibióticos al año. También la vacuna de la tuberculosis disminuye la incidencia de tosferina.

protección frente a gripe en niños. Aunque en adultos la evidencia es limitada (solo 3 publicaciones), los escasos datos disponibles son consistentes con los hallazgos en niños.

Por otra parte, un estudio de casos y controles midió la efectividad de VNC13 frente a infecciones del tracto respiratorio de etiología vírica y concluyó que la efectividad vacunal era del 24,9 % frente a neumonía asociada a virus y del 21,5 % frente a cuadros no asociados a neumococo ni a virus. Los datos de efectividad fueron del 26,8 % frente a virus respiratorios diagnosticados en el ámbito ambulatorio y del 18,6 % en los diagnosticados en el hospital. La conclusión es similar a la de la publicación anterior, y es que la vacuna confiere cierta protección frente a gripe A y B, coronavirus, parainfluenza, metapneumovirus y enterovirus.

VACUNAS NEUMOCÓMICAS CONJUGADAS

Recientes publicaciones demuestran que **las vacunas neumocóMICAS CONJUGADAS ofrecen protección frente a infecciones virales del tracto respiratorio.**

Una revisión sistemática analizó 1671 estudios observacionales y de intervención publicados entre los años 2000 y 2022 que arrojaban datos de eficacia y efectividad de las distintas vacunas neumocóMICAS CONJUGADAS (VNC7, VNC9, VNC10 y VNC13). Solo 16 de estos estudios analizaron el efecto de las vacunas frente a infecciones virales, 13 de ellos en niños y 3 en adultos. De los estudiados en niños, 4 ensayos llegaron a la conclusión de que la VNC tenía una efectividad vacunal frente a la gripe de entre un 41 % y un 86 % (menos en la temporada 2010-2011). Como resultado de analizar los 3 ensayos en adultos, las conclusiones fueron las siguientes: con respecto a la VNC13, se obtiene entre un 13 % y un 36 % de protección frente a gripe A, un 32-35 % de protección frente a la COVID-19, un 24-51 % frente a cualquier coronavirus estacional y entre un 4 % y un 25 % de protección frente a todas las infecciones del tracto respiratorio. En cuanto a los estudios en niños, un ensayo aleatorizado y controlado probó que VNC9 ofrecía protección contra cualquier infección del tracto respiratorio: coronavirus, parainfluenza y metapneumovirus. No se encontró protección frente a adenovirus y a rinovirus. La mayor evidencia se encontró en la

VACUNA DEL MENINGOCOCO B

En Nueva Zelanda en 2017 se publicó que la vacuna frente al meningococo B reducía la incidencia de gonorrea con una efectividad vacunal del 31 %. *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* tienen una relación genética muy estrecha. La hipótesis es que las vacunas frente al meningococo B se dirigen a vesículas de membranas externas que comparten ambas bacterias. Para estudiar la eficacia vacunal frente a gonorrea, se utilizan las infecciones de *Chlamydia* sp. como control. Aprovechando la vacunación masiva en dos universidades de Oregón durante los años 2016 y 2017 tras un brote de meningococo B, se midió la eficacia de los dos tipos de vacunas comercializadas y utilizadas en esa campaña: 4CMenB y fHb (obsérvese que 4CMenB es una vacuna basada en membranas de vesículas externas). La población objeto de estudio fueron personas de entre 18 y 29 años, admitiéndose todos los casos de gonorrea diagnosticados (la gonorrea es una enfermedad