

# Área 10

Atención  
Primaria

Servicio Madrileño de la Salud



Comunidad de Madrid

## VACUNA ROTAVIRUS

---

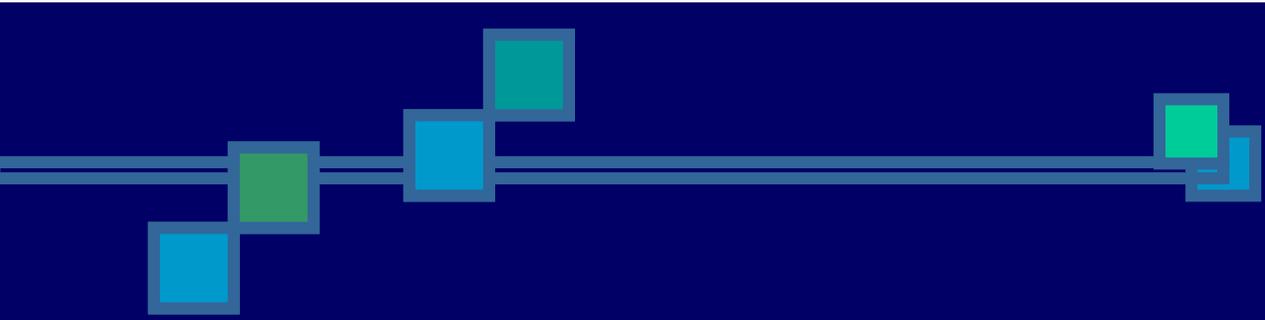
Miguel Ángel Fernández-Cuesta Valcarce  
C. S. Juan de la Cierva. Getafe

## JUSTIFICACIÓN

- El Rotavirus es a nivel global la causa más frecuente de diarrea grave en niños y lactantes
- 2 millones de hospitalizaciones/año en todo el mundo
- 450.000-600.000 muertes al año, la inmensa mayoría en países subdesarrollados
- En España: 14 % de las GEAs. Incidencia anual hospitalización 1:1000 < de 6 años

## EPIDEMIOLOGÍA

- La primera infección ocurre con mayor frecuencia entre los 6 meses y 2 años
- Suele ser asintomática en los primeros 3 meses de vida
- La primoinfección confiere inmunidad para sucesivas infecciones, que son más leves, sobre todo frente al mismo serotipo pero también frente a otros
- El 90 % de los niños la habrán padecido a los 3-4 años. La mayoría leve o moderada.



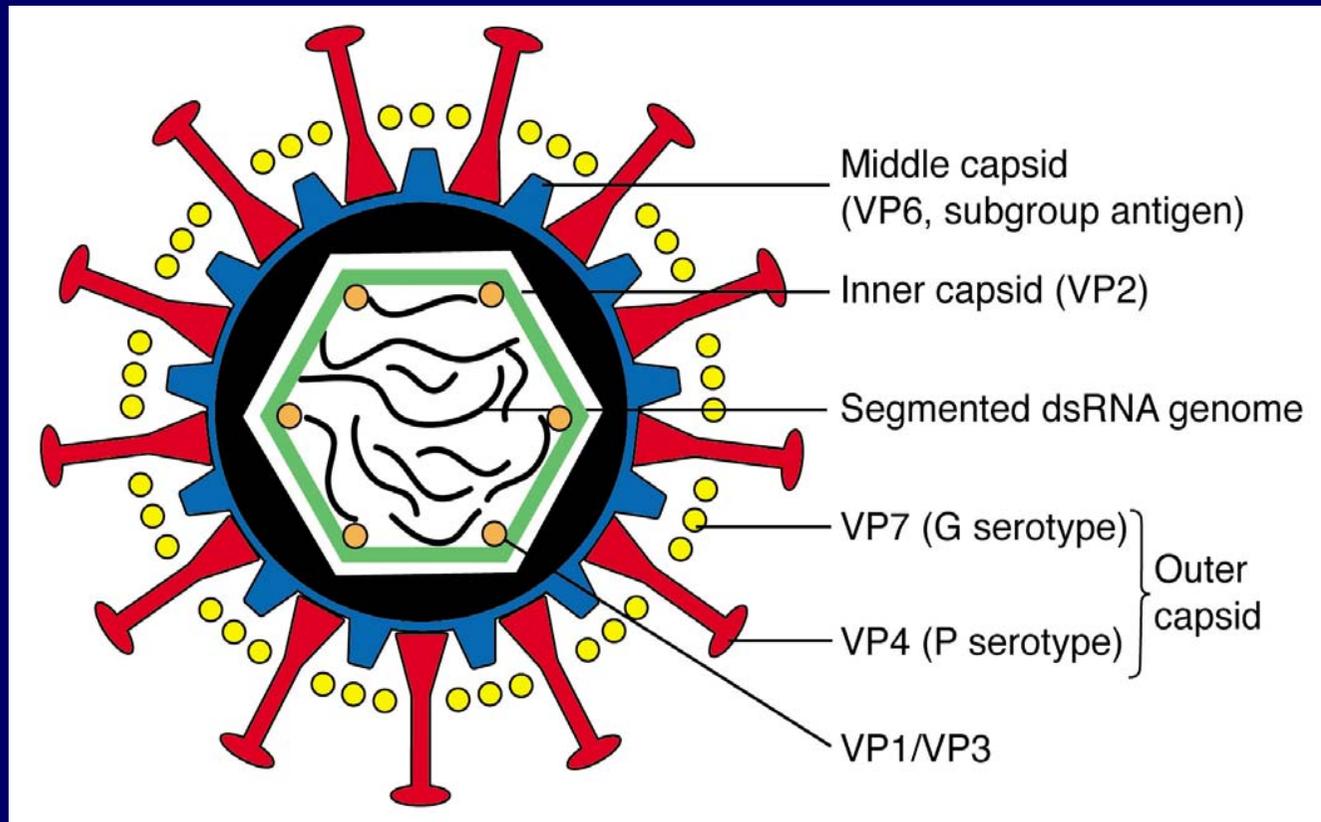
# TRANSMISIÓN

- Período estacional: meses de invierno (climas templados) y todo el año (climas tropicales)
- Transmisión feco-oral
- Replicación intestinal → eliminación partículas infecciosas ( $10^{10}$ /ml heces) en días previos a la clínica y en los sucesivos a su resolución (máximo 2-5 días)

## ESTRUCTURA VIRAL

- Virus RNA con aspecto de “rueda”: doble cubierta con proyecciones
- Dos proteínas externas generan la respuesta inmune y determinan serotipos:
  - VP7 (proteína G): serotipos G1 al G14
  - VP4 (proteína P): serotipos P
  - El 90 % de las infecciones debidas a serotipos G1, G2, G3, G4 y G9. Emergentes: G5 y G8.

# Área 10



## CEPAS VACUNALES

- Rotavirus animales monovalentes. Fueron las primeras. Ya abandonadas
- Recombinantes multivalentes rotavirus animal - rotavirus humano
  - Rotashield®: recombinante simio-humano
  - Rotateq®: recombinante bovino-humano
- Rotavirus humanos atenuados monov.
  - Rotarix®
- En investigación: vacunas DNA, cepas neonatales, subunidades proteicas, etc

## VACUNA RRV-TV (*Rotashield*<sup>®</sup>)

- Tetravalente rhesus-humano cepas G1, G2, G3 y G4. Oral atenuada
- La primera autorizada en EEUU (1998) y recomendada en el calendario vacunal
- Altamente eficaz para la enf. grave (70-100%)
- Retirada por asociación con invaginación intestinal (1/10.000 vacunaciones: en 3-14 días tras 1<sup>o</sup> dosis)

## ***ROTATEQ<sup>®</sup>* (M.S.D)**

- Recombinante rotavirus WC3 bovino-humano. Pentavalente G1-G4 y P1
- Vía oral en 3 dosis a partir de los 2 meses. Dificultad para replicación intestinal, poca eliminación heces
- Ensayos en fase III, esencialmente en países desarrollados .
- Eficacia: global 75 % y 98 % para grave
- De momento no efectos secundarios importantes ni asociación con invaginación intestinal.

## **ROTARIX<sup>®</sup> (GSK)**

- Cepa humana atenuada monovalente (G1P1A).
- Vía oral en 2 dosis (2 y 4 meses de edad)
- Buena replicación intestinal, eliminación heces (>50% vacunados, protección cruzada (75%) tras 2 dosis.
- Ensayada fundamentalmente en América Latina. Ya autorizada en México y R.Dominicana (2004)
- Eficacia: 72 % global y 85 % para casos que requieren hospitalización.
- De momento no efectos secundarios importantes ni asociación con invaginación

# DIFERENCIAS PRINCIPALES ENTRE 2 VACUNAS

	<b>ROTATEQ®</b>	<b>ROTARIX®</b>
TIPO	Pentavalente humano-bovina	Monovalente hum atenuada
CADENA	WC3	RIX4414
SEROTIPOS	G1,G2,G3,G4 Y P1A	G1P1A
RUTA	Oral	Oral
PAUTA/ INTERVALO	4-10 semanas entre dosis	4-8 semanas entre dosis
NÚMERO DOSIS	3	2
FUNCIONAMIENTO	Mala replicación intestinal Escasa protección cruzada	Buena replicación intestinal Protección cruzada (50%)
ESTADO SOCIOECONÓMICO	↑	Medio/↓
↓ HOSPITALIZACIÓN rotavirus	95,8 %	85 %
↓ HOSPITALIZ TOTAL GEAs	59 %	42 %
↓ GEA GRAVE ROTAVIRUS	98%	84,8%

## INCERTIDUMBRES (1)

- Las diferencias en la distribución de las cepas, tasas de mortalidad y edad de la primoinfección en países subdesarrollados pueden variar las estrategias vacunales
  - Ante una mortalidad alta podría ser asumible un cierto riesgo de invaginación
  - Al ser la primoinfección más precoz, esquemas que permitieran una dosis neonatal podrían ser más adecuados

## INCERTIDUMBRES (2)

- Al precisar una adecuada replicación intestinal, en países subdesarrollados podrían ser necesarias dosis adicionales o más elevadas para compensar los efectos inhibitorios de la flora intestinal, vacuna de la polio oral, Acs maternos o malnutrición.
- Ninguna de las vacunas se ha ensayado todavía en África o Asia.

## INCERTIDUMBRES (3)

- El impacto y prioridad de la vacuna no puede medirse en los mismos términos en países desarrollados (fundamentalmente costes directos e indirectos) que en países subdesarrollados (mortalidad)
- El precio la vacuna será un factor crítico para el desarrollo de los programas de vacunación en los países donde más se necesita



# EVIDENCIA CIENTÍFICA

- Nivel calidad: Metanálisis; grado de recomendación A
- Se necesitan más pruebas de seguridad, efectividad y eficiencia (coste-beneficio)
- Conclusiones finales dependerán del coste real final de la vacuna

## BIBLIOGRAFÍA

- Update on Rotavirus vaccines. Bresee JS, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 947-952
- Rotavirus vaccines: past, present and future. Glass RI, et al. *Arch Pediatr* 2005; 12: 844-847
- Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. Ruiz-Palacios GM et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22
- Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. Vesikari T et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33
- Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. Gil A, et al. *Vaccine* 2004; 22: 2221-222
- Rotavirus and severe childhood diarrhea. Parashar UD, et al. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-306

Área 10



Servicio Madrileño de la Salud

Atención  
Primaria



Comunidad de Madrid

# VACUNA PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)



Miguel Ángel Fernández-Cuesta Valcarce  
C. S. Juan de la Cierva. Getafe



ASISTENCIA

## Sanidad vacunará a 150.000 mujeres contra el cáncer de cuello uterino

El tratamiento preventivo comenzará a comercializarse a finales de este año en la Región y está dirigido a todas las adolescentes y mujeres en edad fértil hasta los 35 años

JUAN ALFONSO DE CELESTINO

**L**a consejería de Sanidad incluirá el próximo año en el calendario vacunal un nuevo tratamiento que aún no ha visto la luz: la vacuna contra el cáncer de cuello uterino. Está previsto que en el primer año se ofrezca la dosis a cerca de 150.000 adolescentes y mujeres en edad fértil.

El director general de Salud Pública, Francisco José García Ruiz, confirmó ayer que una vez

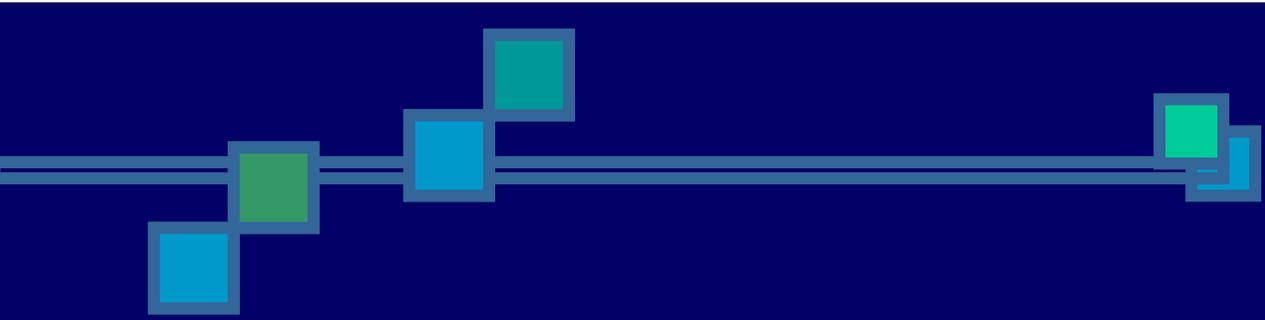


GLORIA NICOLÁS

ANÁLISIS

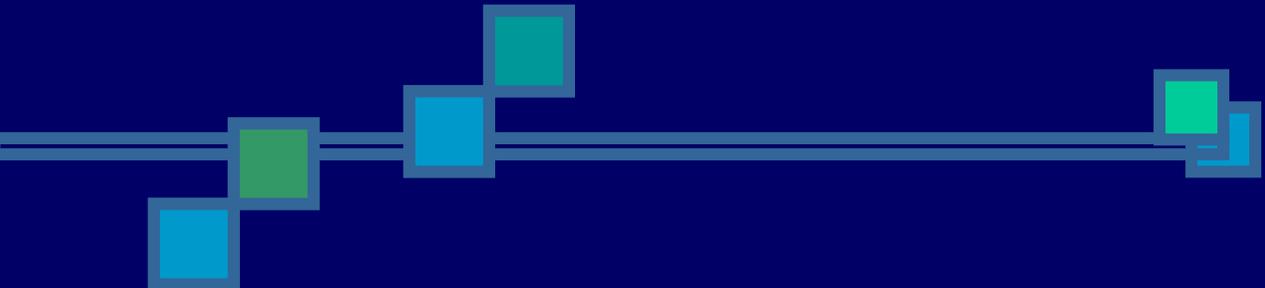
**Ocho de cada cien enfermos se infectan en el hospital**

■ Ocho de cada cien enfermos que ingresan en un hospital de la Región acaban contrayendo una infección, por lo que tienen que estar hospitalizados ocho días



# BIOLOGÍA DEL VPH

- Grupo de virus DNA que infectan el epitelio estratificado escamoso (alrededor de 100 genotipos distintos)
- Un grupo integrado por 40 genotipos afecta mucosas y superficies cutáneas del tracto anogenital (orofaringe y vías aéreas superiores). Según su capacidad oncogénica se clasifican como de alto o bajo grado



## TIPOS VPH

## MANIFESTACIONES

Alto riesgo

Tipos 16, 18 (70 %)

Lesiones cervicales de bajo grado

Lesiones cervicales de alto grado  
(CIN 2/3)

Otros tipos

Cáncer de cérvix

Cáncer anogenital y otros

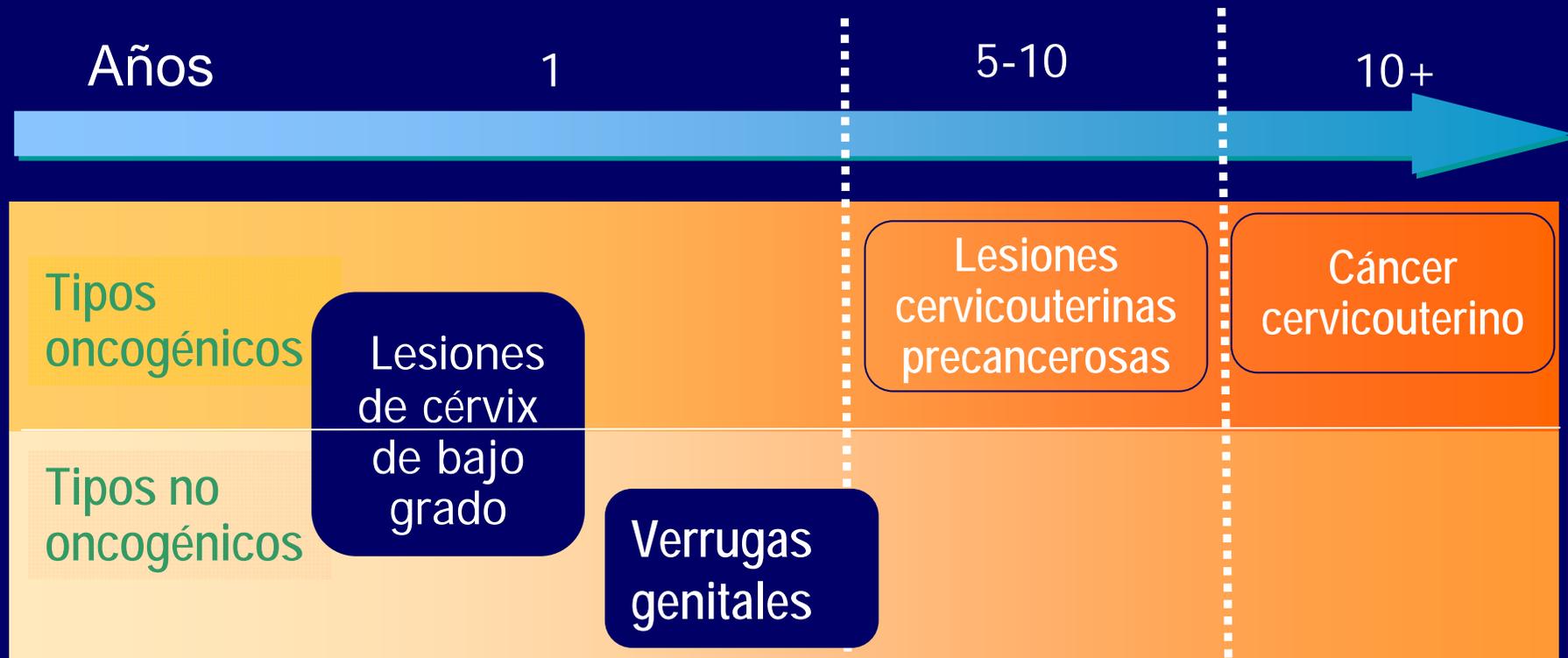
Bajo riesgo

Tipos 6,11

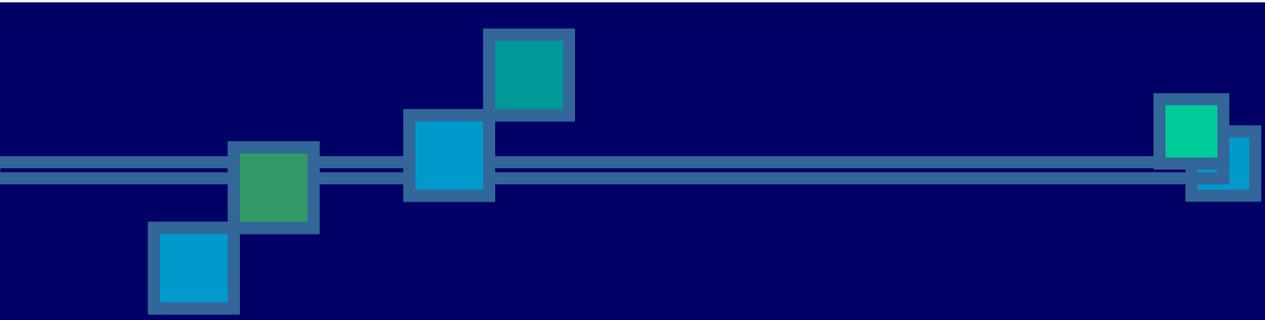
Cambios histológicos benignos de  
bajo grado

Verrugas genitales (condilomas  
acuminados)

# EVOLUCIÓN NATURAL INFECCIÓN VPH



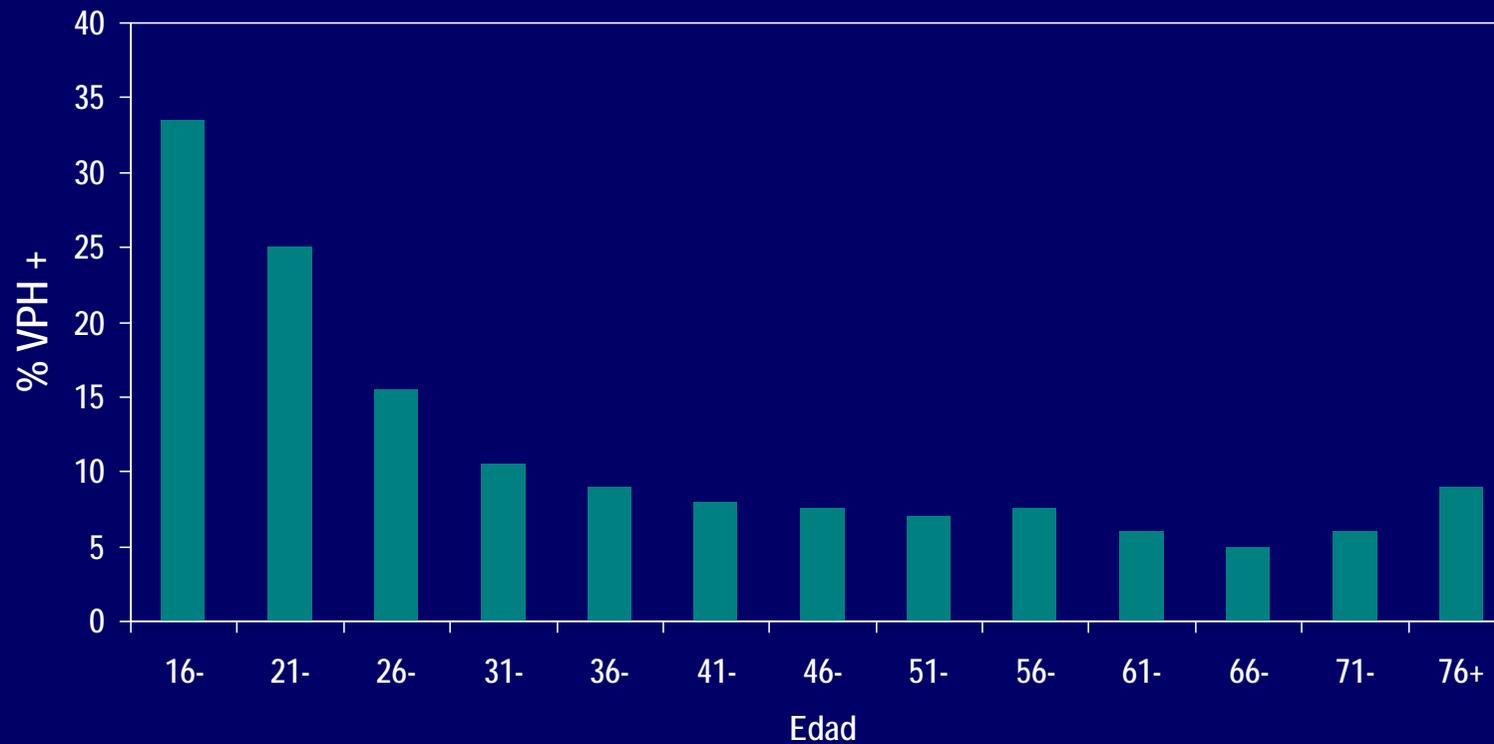
La inmensa mayoría infecciones asintomáticas y transitorias. El 3-10% de mujeres infectadas con HPV de alto riesgo desarrollarán cáncer de cérvix en 20 años



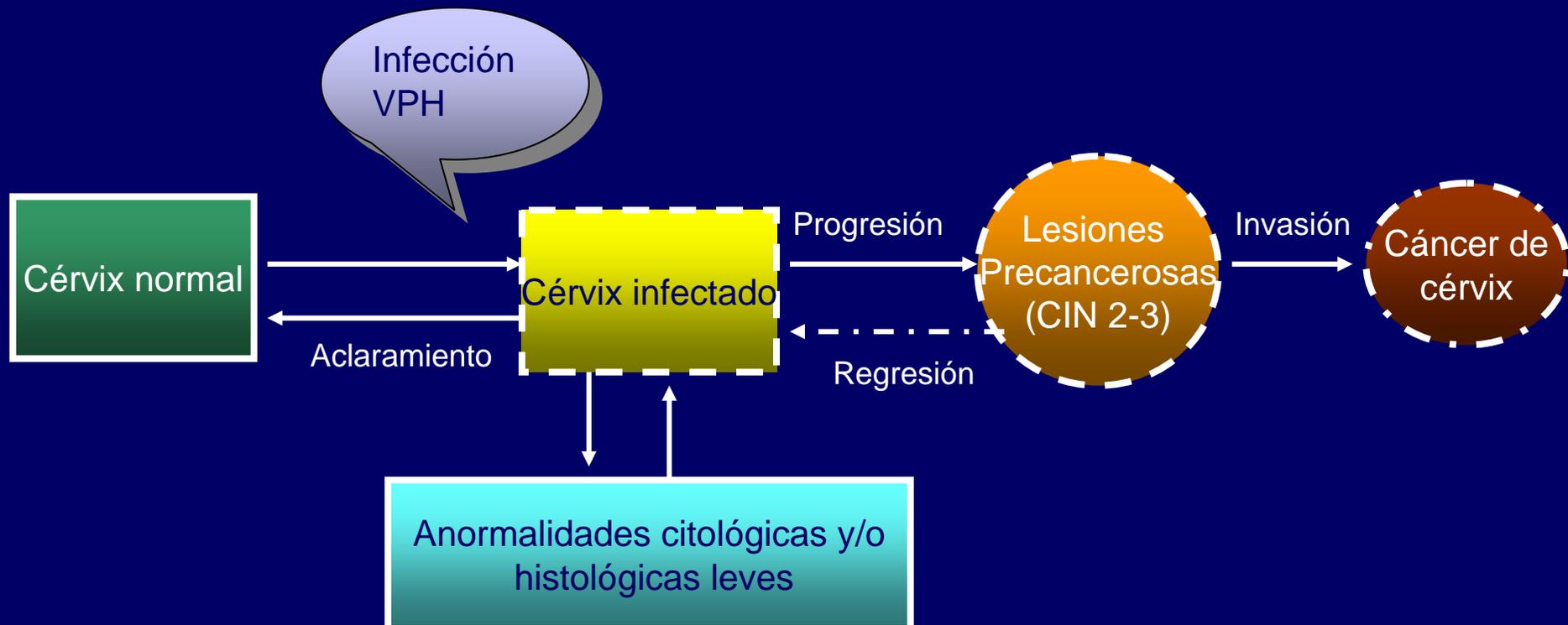
# EPIDEMIOLOGÍA

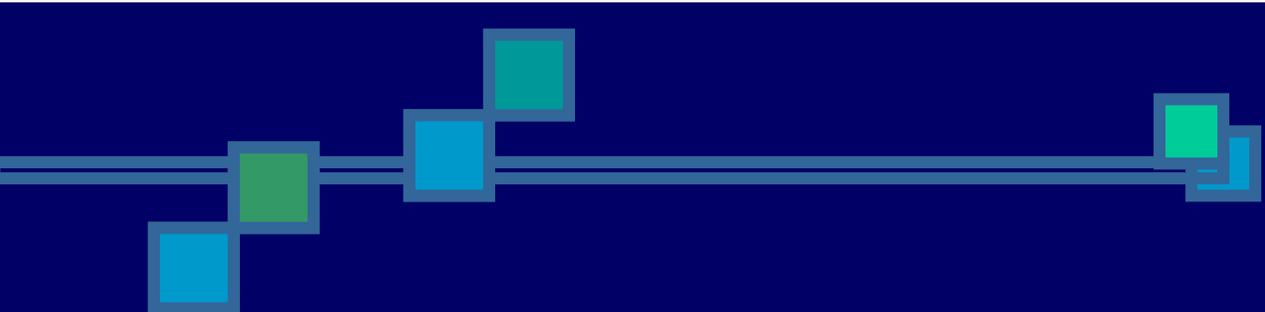
- Transmisión por contacto sexual íntimo
- El 70% de las personas sexualmente activas sufrirán infección por VPH a lo largo de su vida
- El 50% infectadas en los primeros 5-7 años tras el primer contacto sexual
- El riesgo se incrementa con el número de parejas sexuales

# PREVALENCIA POR EDAD DE LA INFECCIÓN POR VPH



# HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOGENÉISIS CERVICAL



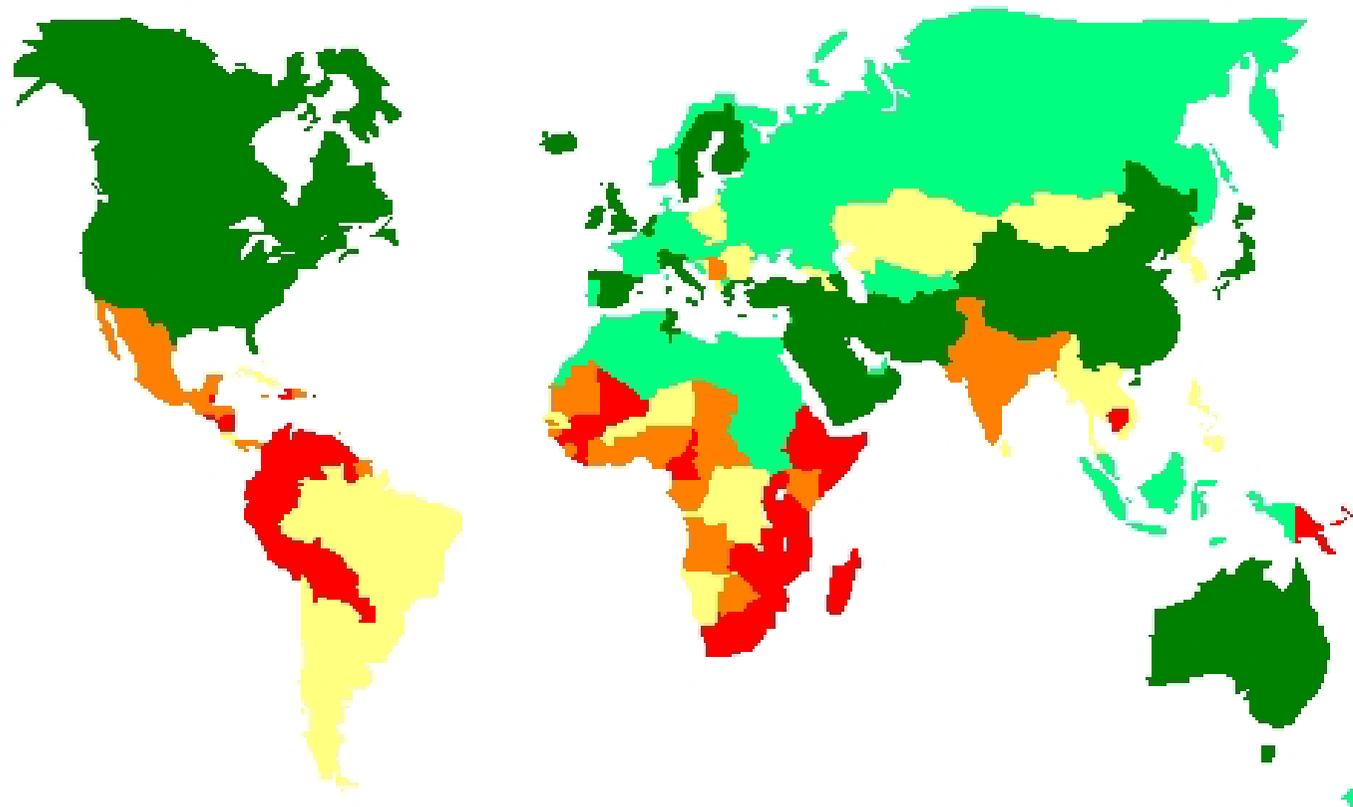


# PREVALENCIA REGIONAL DE GENOTIPOS DE ALTO RIESGO

- África Subsahariana: 18 %
- Sudamérica: 10 %
- Asia: 5 %
- Europa y EEUU 4 %

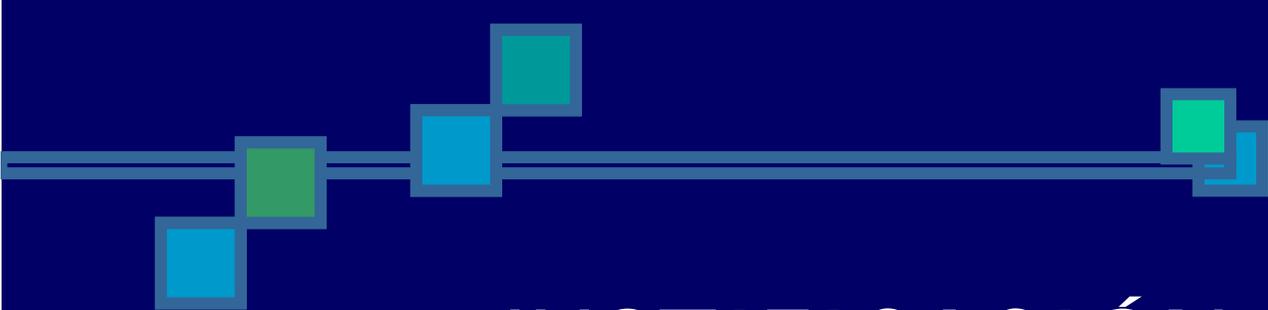
# INCIDENCIA POR 100.000 HABITANTES

Incidence of Cervix uteri cancer: ASR (World) (All ages)



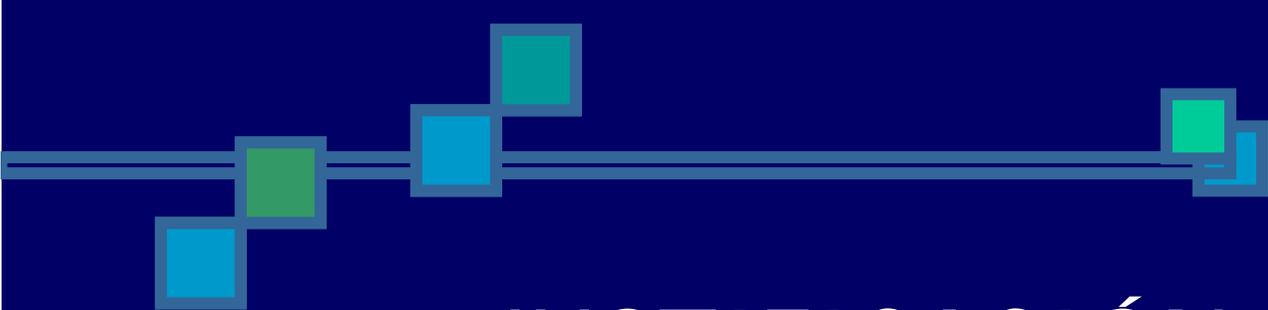
■ < 9.3   ■ < 16.2   ■ < 26.2   ■ < 32.6   ■ < 87.3

GIORNOCAN 2002



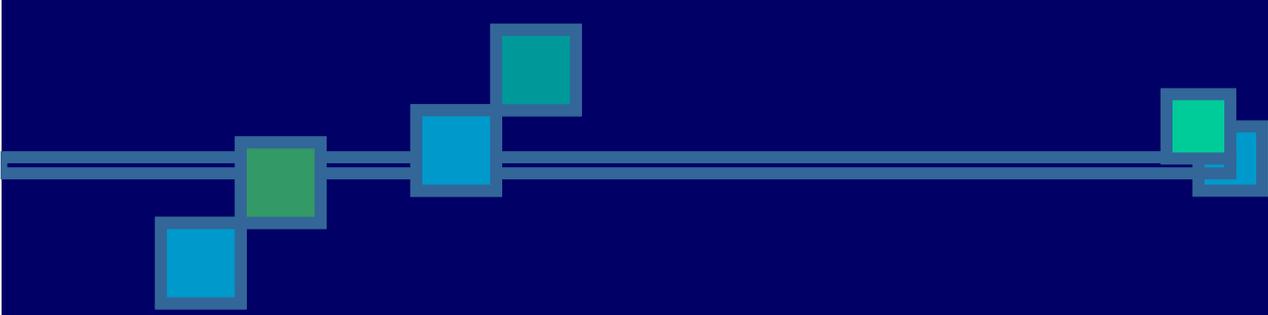
# JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNA (1)

- El 99% de los cánceres de cérvix están ligados a infección por VPH
- Segundo cáncer más frecuente en mujeres a nivel global (primero en países subdesarrollados)
- 500.000 nuevos casos y 230.000 muertes al año por cáncer de cérvix en el mundo (el 80% en países subdesarrollados)



## JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNA (2)

- En España estimados 2000 nuevos casos y 850 muertes para el año 2006. Prevalencia más baja Europa (3-6%)
- Los programas de prevención secundaria de cáncer de cérvix (citología) tienen sensibilidad y especificidad limitadas (58 y 68 % respectivamente) y difíciles de implantar en países poco desarrollados



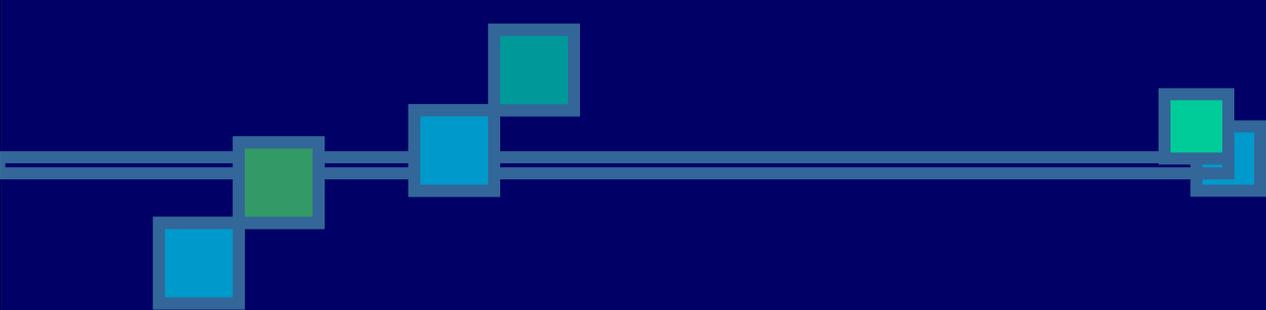
## VACUNAS EN ENSAYO (1)

- GARDASIL<sup>®</sup> (MSD): tetravalente (HPV 6 ,11 , 16 y 18)
- CERVARIX<sup>®</sup> (GSK): bivalente (16 y 18)
- Ensayos fase III en mujeres de 15 a 25 años. Eficacia cercana al 100 % para prevención de lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial moderada-grave)



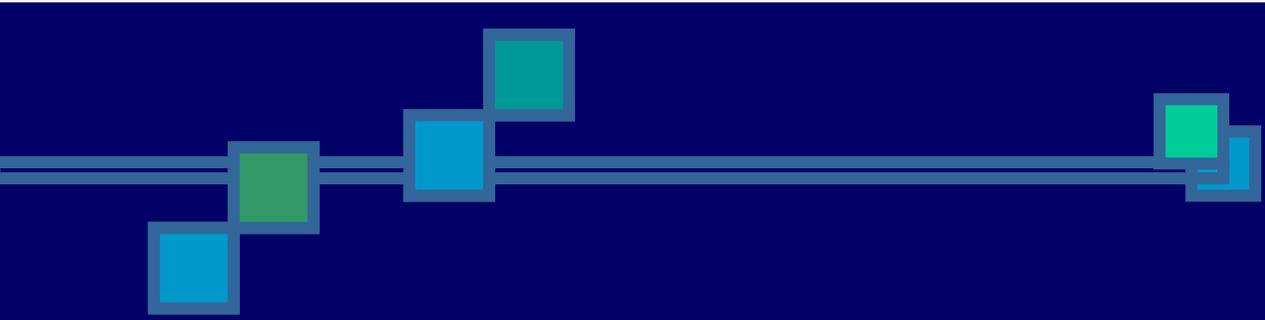
## VACUNAS EN ENSAYO (2)

- Partículas virales no infectivas obtenidas por ingeniería genética
- Inducen anticuerpos tipo-específicos
- Pauta vacunación: tres dosis 0, 1, 6 ó 0, 2, 6 meses
- Efectos secundarios locales frecuentes. Ningún efecto grave hasta la fecha
- Prevención 70% Ca Cervix en mujeres no infectadas por VPH alto grado



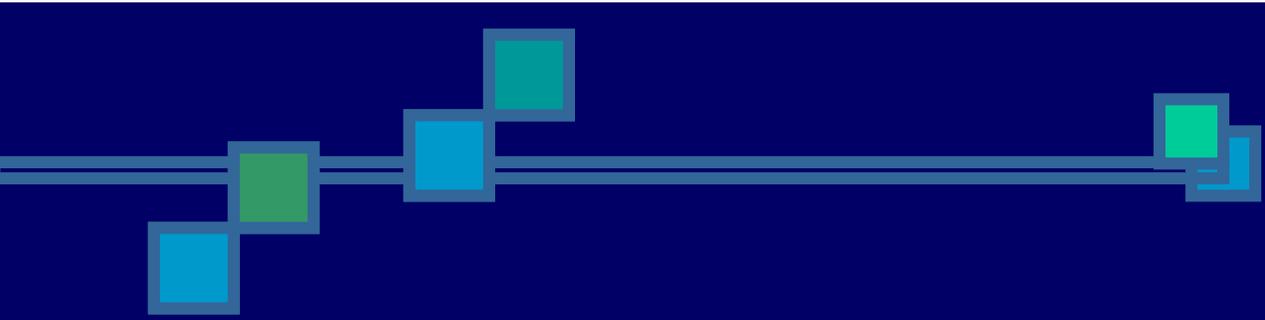
# VACUNAS VPH EN DESARROLLO

	<u>CERVARIX</u> (GSK)	<u>GARDASIL</u> (MERCK)
PRINCIPIO ACTIVO	VLPs 16, 18	VLPs 16,18,6,11
ADYUVANTE	Al(OH) y MPL	Al(PO)
INDICACIÓN	Ca cérvix	Ca cérvix y condilomas
PAUTA VACUNACIÓN	0,1,6	0,2,6 meses
VÍA ADMX	I.M	I.M



# INCERTIDUMBRES

- Protección a largo plazo
- Inclusión de varones en los programas
- Posible efecto sobre personas ya infectadas y protección cruzada
- Relación coste-efectividad, condicionada por la modificación que conllevaría del screening de cáncer de cérvix



# BIBLIOGRAFÍA

- Harper DM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 year of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomised control trial.. Lancet 2006; 367: 1247–55
- Bonnez W. Immunization against genital human papillomaviruses. Ped Infect Dis J 2005; 24: 1005-1006
- Lowndes MC, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. BMJ 2005; 331: 915-916
- WHO consultation on human papillomavirus vaccines. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec 2005; 35: 299-302