

Vacuna contra rotavirus

FRANCISCO GIMÉNEZ

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.
Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. España
dr.gimenez@cajamar.es

La enfermedad diarreica aguda representa una de las principales causas de mortalidad infantil en el mundo, especialmente en países en vías de desarrollo. Entre las bacterias, los virus y los parásitos que causan diarrea, el rotavirus es el principal agente causal de la diarrea aguda grave en niños. Según los últimos estudios, se estima que mueren al año en el mundo alrededor de 600.000 niños menores de 5 años debido a la infección producida por rotavirus, que se considera la principal causa de hospitalización por diarrea en el mundo (fig. 1). Antes de los 5 años de edad, la gran mayoría de los niños ha presentado la enfermedad, tanto en países industrializados como en países en desarrollo, donde se da la mayoría de las defuncio-

nes³⁻⁵. En los países desarrollados la mortalidad es muy baja, pero el impacto económico es de una gran magnitud, y es una causa importante de hospitalizaciones y visitas médicas. En 1985, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró prioritario el desarrollo de una vacuna que permitiera la lucha contra esta infección. Desde entonces, varias iniciativas intentan desarrollar una vacuna eficaz y exenta de efectos indeseables, que permita prevenir tanto las infecciones graves como las de carácter moderado. Durante el año 2006, las vacunas contra rotavirus se han comercializado en numerosos países del mundo, lo que ha supuesto un hito importante en la lucha contra esta infección en el mundo.

Puntos clave

- La infección por rotavirus se transmite fundamentalmente por vía fecal-oral. Tiene una alta tasa de ataque por su gran resistencia y por la eliminación de una gran cantidad de partículas en heces.
- En los países de clima templado, la infección tiene una estacionalidad típica de los meses de invierno; su periodo de incubación oscila entre 1 y 3 días.
- El cuadro clínico característico se presenta con fiebre, vómitos y diarrea acuosa, y la mayoría de las infecciones sintomáticas ocurre entre los 6 y 24 meses de edad.
- Las vacunas contra rotavirus se administran vía oral a partir de las 6 semanas de edad. Tienen una eficacia cercana al 100% en la prevención de los casos de hospitalización por esta infección y aproximadamente el 75% de los casos de gastroenteritis aguda por rotavirus, independientemente de su gravedad.
- La vacuna Rotateq® (Sanofi Pasteur MSD) es una vacuna resortante humano-bovina y se administra en 3 dosis (p. ej., 2, 4 y 6 meses de edad). Debe administrarse antes de las 32 semanas de edad.
- La vacuna Rotarix® (GSK) es una vacuna procedente de una cepa humana atenuada que se administra en 2 dosis (p. ej., 2 y 4 meses de edad). Debe administrarse antes de las 24 semanas de edad.

Agente etiológico

El rotavirus es un virus ARN que pertenece a la familia *Reoviridae*; carece de envoltura y está cubierto por una doble cápside⁶ (fig. 2). Los 11 segmentos de ARN codifican cada uno una proteína viral, de las cuales 6 son estructurales y 5, no estructurales. La cápside interna contiene el genoma viral y está formada por las proteínas virales VP1, VP2 y VP3. La cápside media está formada por la proteína VP6 y define los distintos grupos y subgrupos específicamente (desde el grupo A al G). La cápside externa contiene las proteínas virales VP4 y VP7. Los anticuerpos neutralizantes contra la VP7 determinan el llamado serotipo G, mientras que la VP4, a través de sus anticuerpos neutralizantes, determina el serotipo P. Además, gracias al desarrollo de métodos moleculares, existe un sistema adicional de clasificación de genotipos que, en la mayoría de los casos, se corresponde bien con los serotipos. La mayoría de los rotavirus que afectan a la infancia pertenece al grupo A.

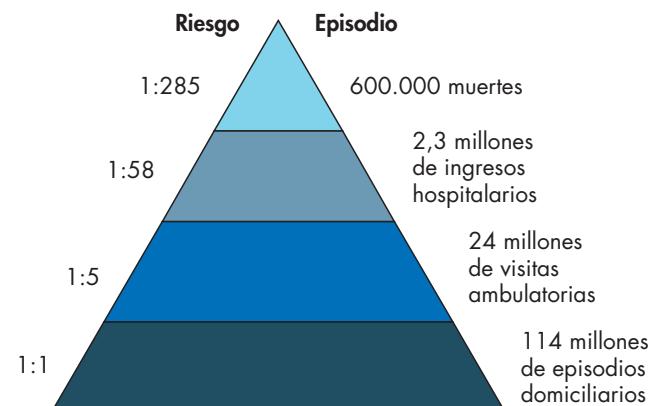
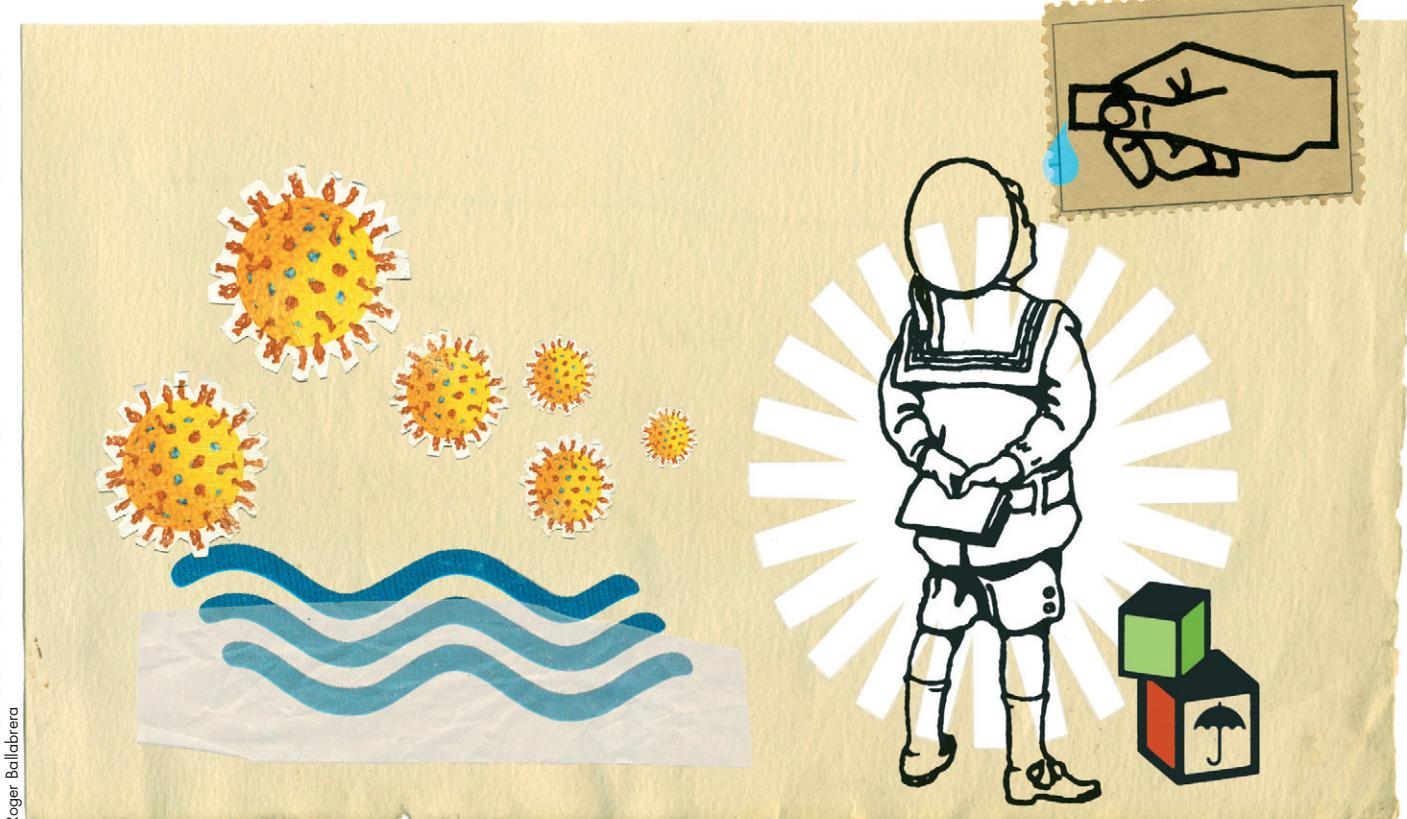


Figura 1. Carga de enfermedad producida por rotavirus a escala mundial. Tomado de Glass et al; Arch Pediatr. 2005;12:844-7.



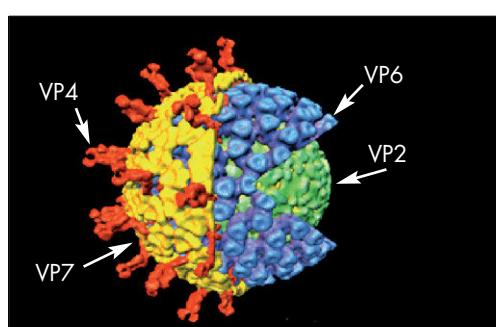
El rotavirus se elimina en gran cantidad por las heces y se transmite por vía fecal-oral, por contacto persona a persona y a través de superficies contaminadas. También se han detectado partículas de rotavirus en orina y secreciones respiratorias altas, aunque probablemente no está relacionado con la transmisión de la enfermedad⁷. Es muy resistente en el medio ambiente y capaz de sobrevivir durante semanas en superficies o en el agua. Los factores climáticos ejercen una extraordinaria influencia en la incidencia de la enfermedad producida por rotavirus; la infección es mucho más frecuente en los meses más fríos del año, aunque los picos de la infección pueden variar entre países y de año en año^{8,9} (fig. 3).

Características clínicas de la enfermedad

La infección por rotavirus abarca un espectro de síntomas que van desde la infección subclínica hasta un cuadro grave de gastroenteritis aguda con deshidratación¹⁰⁻¹². La mayor frecuencia de enfermedad ocurre en el grupo de edad de 6 a 24 meses. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarrea, y aparecen de forma aguda. La pérdida de líquidos a veces es lo suficientemente importante para causar deshidratación. El período de incubación es de 24 a 72 h y generalmente se trata de un proceso autolimitado. La diarrea es con frecuencia de carácter acuoso y dura de 5 a 7 días, mientras que la fiebre y los vómitos suelen durar de 2 a 3 días. El diagnóstico puede hacerse con una prueba rápida (ELISA) mediante la determinación del antígeno VP6 en heces, con una sensibilidad y especificidad variables según la técnica utilizada. También puede detectarse mediante técnicas de PCR en heces. El tratamiento de la enfermedad es sintomático, encaminado a prevenir y tratar la deshidratación secundaria al proceso. La infección nosocomial es muy frecuente y este agente es la principal causa de diarrea adquirida en hospitales en la infancia.

La historia natural de la enfermedad, conocida por los distintos estudios de cohortes, muestra una alta incidencia de infecciones repetidas en los primeros 2 años de vida. Estas infecciones son asintomáticas en más del 50% de los casos y con el número de infecciones disminuye la gravedad del cuadro clínico. Así, tras una primera infección, más del 85% de los niños quedará protegido de una diarrea grave por rotavirus^{5,7}.

Según los estudios realizados en nuestro país, el rotavirus es causa del 25-30% de los casos de diarrea aguda en menores



7 serogrupos (A-G)

Grupo A predominante en humanos
Basado en VP6

Subgrupos I, II, I+II, no I, no II

Serotipos basados en

VP7 (glucoproteína) → G-especificidad
VP4 (proteasa sensible) → P-especificidad

Sistema adicional: genotipos: p. ej. P1A[8]G1

Figura 2.
Estructura y clasificación de rotavirus.
Tomado de Gray et al. *Rotaviruses methods and protocols*. New Jersey: Humana Press; 2000.

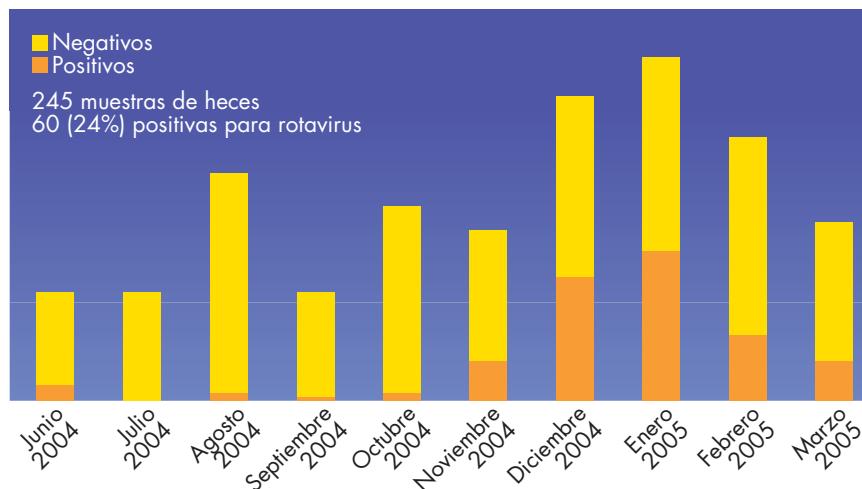


Figura 3. Distribución de las gastroenteritis agudas por rotavirus (porcentaje de positivos). Período 2004-2005 (10 meses de seguimiento), Clínica Mediterráneo, Almería. Tomado de Giménez y Vilches, 2005, datos no publicados.

de 5 años, aunque estudios recientes elevan esta cifra hasta el 50% de los niños menores de 2 años, por lo que es la principal causa de diarrea en la infancia^{12,13}. Según varios estudios, es una causa importante de hospitalización, con un fuerte impacto económico debido a los gastos directos e indirectos que la infección produce¹⁴.

Vacuna oral contra rotavirus

En la década de los noventa se desarrollaron varias vacunas candidatas a prevenir la enfermedad; la primera de las cuales fue comercializada en EE.UU. en 1998¹⁵. Se trataba de una vacuna oral que contenía cepas resortantes procedentes del

mono *Rhesus*, que incluían 4 serotipos distintos (G1, G2, G3 y G4). Los estudios prelicencia habían mostrado una alta eficacia en la prevención de la enfermedad grave producida por rotavirus, por lo que el Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. decidieron la inclusión de esta vacuna dentro del calendario vacunal recomendado en ese país¹⁶. Pocos meses después, la vacuna fue retirada por la posible asociación con una mayor frecuencia de casos de invaginación intestinal (1 caso por cada 10.000 vacunados)¹⁷. A pesar de estos antecedentes y de la necesidad de desarrollar estudios que incluyeran a un número mayor de sujetos (más de 60.000) y permitiesen descartar cualquier asociación con efectos adversos tan poco frecuentes

Tabla 1. Principales diferencias entre las vacunas antirrotavirales próximamente disponibles en el mercado

	Rotateq®	Rotarix®
Tipo	Pentavalente humana-bovina resortante	Monovalente humana atenuada
Cadena	WC3	RIX4414
Serotipos	G1, G2,G3, G4, y P[8]	G1P[8]
Ruta	Oral	Oral
Pauta/intervalo	Intervalo 4-10 semanas entre dosis	Intervalo 4-8 semanas entre dosis
Dosis (n)	3	2
Edad máxima de vacunación	32 semanas	24 semanas
Nivel socioeconómico de la población estudiada	Alto	Medio-bajo
Pacientes (n)	68.038	63.225
Reducción de hospitalización por rotavirus	95,8% (IC del 95%, 90,5-98,2%)	85% (IC del 95%, 69,6-93,5%)
Reducción de hospitalización GEA de cualquier etiología	58,9% (IC del 95%, 51,7-65%)	42% (IC del 95%, 29-53%)
Reducción de GEA grave por rotavirus	98% (IC del 95%, 88,3-100%)	84,8% (IC del 95%, 71,1-92,7%) 100% si puntuación en escala Vesikari > 19 (IC del 95%, 74,5-100%)

IC: intervalo de confianza; GEA: gastroenteritis aguda.

como la invaginación intestinal, dos laboratorios farmacéuticos (Merck y GSK) aceptaron el reto de diseñar nuevas vacunas contra rotavirus, que han sido aceptadas por la Agencia Europea del Medicamento y por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2006¹⁸. Estas vacunas difieren entre sí en su diseño, las cepas incluidas y la formulación, aunque han demostrado resultados similares (tabla 1). La vacuna desarrollada por Merck (Rotateq®) está basada en una cepa bovina (WC3) naturalmente atenuada para los humanos y que contiene 5 serotipos resortantes humano-bovinos (G1, G2, G3, G4 y P[8]). Esta cepa bovina se desarrolla con dificultad en el intestino humano, por lo que se elimina poco en heces (0-9%). Según la ficha técnica, son necesarias 3 dosis antes de los 8 meses de edad, separadas al menos 4 semanas entre sí, para una correcta inmunización. La vacuna desarrollada por GSK (Rotarix®) es una vacuna humana monovalente derivada de la cepa más común en humanos (G1P[8]), que ha sido atenuada por pasos seriados en tejidos. Esta cepa se replica bien en el intestino y, por tanto, se elimina en heces en más del 50% de los vacunados. En este caso, son necesarias 2 dosis por vía oral antes de los 6 meses de edad. En ambos casos es posible la administración conjunta con el resto de las vacunas habituales del calendario sin que haya interferencia con el resto de las vacunas y sin que disminuya la eficacia en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva, pudiendo administrarse a partir de las 6 semanas de edad. A pesar de las diferencias, las 2 vacunas han demostrado una alta eficacia en la prevención de la enfermedad grave producida por rotavirus (cerca al 100%). Ambas vacunas han demostrado su eficacia y seguridad en 2 ensayos clínicos realizados en medios con características socioeconómicas totalmente distintas y utilizando clasificaciones diferentes para determinar la gravedad de la afección, lo que puede explicar las diferencias encontradas en su eficacia^{19,20} (tabla 1). Estas vacunas han demostrado una eficacia de alrededor del 75% para prevenir las gastroenteritis producidas por rotavirus, independientemente de su gravedad, y han mostrado una eficacia del 100% en la prevención de las hospitalizaciones por gastroenteritis y de las visitas a emergencias, incluso para serotipos no incluidos en las vacunas. Por otra parte, estos 2 ensayos publicados, tras incluir a más de 60.000 niños, han demostrado la seguridad de estas vacunas y la ausencia de relación con la invaginación intestinal. En el caso de pacientes con inmunodepresión, no existen datos de seguridad y eficacia disponibles que permitan su recomendación sin reservas en estos pacientes, al igual que ocurre en los casos de enfermedad intestinal crónica preexistente o antecedente de invaginación intestinal, donde deberá valorarse los riesgos y beneficios de la vacunación. La vacuna no debe administrarse en los casos que estén cursando un cuadro de gastroenteritis moderada o grave. Respecto a los efectos secundarios, los estudios realizados muestran una fre-

cuencia similar a placebo. Por tanto, estas vacunas pueden aplicarse dentro de los calendarios vacunales en Europa y son capaces de prevenir de una manera eficaz la enfermedad producida por rotavirus y eliminar prácticamente las hospitalizaciones por esta causa.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■■ Ensayo clínico controlado

■■■ Metaanálisis

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003;81:197-204.
2. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ.* 1982;60:605-13.
3. ●● Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-6.
4. O'Ryan M, Prado V, Pickering K. A Millennium Update on Pediatric Diarrheal Illness in the Developing World. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:125-36.
5. ●● Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as a protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996;335:1022-8.
6. UD Parashar, JS Bressee, JR Gentsch, et al. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:561-70.
7. RF Bishop. Natural history of human rotavirus infection. *Arch Virol.* 1996;12 Suppl:119-28.
8. Konno T, Suzuki H, Katsushima N, Imai A, Tazawa F, Kutsuzawa T, et al. Influence of temperature and relative humidity on human rotavirus infection in Japan. *J Infect Dis.* 1983;147:125-8.
9. ■ Cilla G, Perez-Trallero GE, Pineiro LD, et al. Hospitalizations for rotavirus gastroenteritis in Gipuzkoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:834-5.
10. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Ped Infect Dis J.* 2002;21:221-7.
11. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon R, et al. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centres. *Arch Pediatr Adol Med.* 2000;154:586-93.
12. ● Giménez F, Delgado A, Asensi F, Miranda M, Sánchez M, Romero J, et al. Epidemiología de la gastroenteritis por rotavirus en niños menores de dos años atendidos en hospital. *An Pediatr.* 2006;64 Supl 3:286.
13. ● Roman E, Willhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol.* 2003;52:435-40.
14. Gil A, Carrasco P, Jimenez R, San-Martin M, Oyaguez I, Gonzalez A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine.* 2004;22:2221-5.
15. Wandstrat TL, Kaplan-Machlis B, Temple ME, et al. Tetraivalent rotavirus vaccine. *Ann Pharmacother.* 1999;33:833-9.
16. Centers for Disease Control. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MWMR.* 1999;48:RR-2.
17. Centers for Disease Control. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine - United States, 1998-1999. *JAMA.* 1999;282:520-1.
18. Cunliffe NA, Bressee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: development, current signs and future prospects. *J Infect.* 2002;45:1-9.
19. ●● 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.
20. ●● Ruiz-Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, Breuer T, Costa Clemens S, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354:11-22.