

ROTAVIRUS, IMPACTO SOBRE LA SALUD INFANTIL: A PROPÓSITO DE UNA NUEVA VACUNA

José Levy Mizrahi

RESUMEN:

Introducción: La infección por Rotavirus es la causa más común de enfermedad diarreica severa en niños alrededor del mundo. En Venezuela, es la principal causa de diarrea en menores de 5 años, responsable del 33% de los casos que requieren hospitalización y del 23% de las diarreas que exigen tratamiento médico. Los grupos con riesgo incrementado a sufrir enfermedad por Rotavirus incluyen a niños en guarderías o preescolares, pacientes hospitalizados y los inmuno-comprometidos. Actualmente no existe tratamiento específico disponible para esta enfermedad. El único recurso preventivo que ha demostrado ser eficaz en la disminución de su incidencia es la implementación de una vacuna contra Rotavirus.

Una vacuna de virus de origen humano contra Rotavirus debe semejar la infección natural, inmunizar sin inducir gastroenteritis, presentar antígenos más relevantes que las vacunas previas de reasortamiento animal humano, proteger contra enfermedad moderada y severa, prevenir la hospitalización, y reducir mortalidad y el impacto socioeconómico de la enfermedad.

Recientemente ha sido licenciada una nueva vacuna contra Rotavirus para uso en niños. Esta vacuna demostró ser bien tolerada, la incidencia global de invaginación en los vacunados fue 0,05% y en los controles 0,08%. Rotarix demostró niveles de eficacia entre 88 y 91% contra gastroenteritis severa; y 86% en prevención de hospitalizaciones por Rotavirus. La eficacia por serotipos fue 91% contra G1, 100% contra G-9, 88% contra G-3 y 45% contra G-2. **Arch Venez Pueric Pediatr 69 (1): 32-35**

Palabras clave: Rotavirus, vacuna, gastroenteritis, deshidratación, diarrea.

SUMMARY:

Introduction: Rotavirus infection is the most common cause of severe diarrhea in children world wide, it is the main cause of acute diarrhea in children less than 1 year of age.

In Venezuela, is the main cause of diarrhea in children less than 5 years old, responsible for 33% of hospital admissions and 23% of medical visits related to acute gastroenteritis. The high risk groups for rotavirus infection includes children in day care and pre-school, hospitalized patients and immunocompromised patients. Currently there is no specific treatment, the only proven intervention that reduces the incidence of this disease is the immunization of an effective rotavirus vaccine.

A vaccine of human origin against Rotavirus must resemble the natural infection, immunize without inducing gastroenteritis, presenting excellent antigens better than the previous reassortant human-animal vaccines, protect against moderate and severe disease, prevent hospital admissions and reduce mortality rates and the socioeconomic impact of the disease. Recently a new rotavirus vaccine has been licensed for use in infants.

This new vaccine demonstrated good tolerability, the global incidence of intussusception in the vaccinated ones was 0.05% and in controls 0.08%. Rotarix demonstrated levels of effectiveness between 88 and 91% against severe gastroenteritis; and 86% in prevention of admissions by Rotavirus. **Arch Venez Pueric Pediatr 69 (1): 32-35**

Key words: Rotavirus, vaccine, gastroenteritis, dehydration, diarrhea.

INTRODUCCIÓN

La infección por Rotavirus es la causa más común de enfermedad diarreica severa en niños alrededor del mundo.(1)

Cerca del 25% de las muertes en niños menores de 5 años por diarrea son debidas al Rotavirus. Se estima que el Rotavirus es responsable de aproximadamente 500.000 muertes cada año a nivel mundial, y ocasiona cerca de 2 millones de hospitalizaciones con un aproximado de 25 millones de consultas médicas por año (2).

Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo el Rotavirus es la principal causa de enfermedad diarreica aguda en menores de 1 año (3).

En Latinoamérica es el responsable de 15.000 muertes y 75.000 hospitalizaciones por año (1). En nuestra región para

el año de edad el 54% de los niños ya han tenido al menos un episodio de gastroenteritis por Rotavirus y para los 2 años de edad el 90% ya ha padecido este virus (4). De la totalidad de las muertes que ocasiona el Rotavirus a nivel mundial, 82% ocurren en países en desarrollo. Muchos factores están involucrados en esta desproporción, de ellos el incremento de la desnutrición y el acceso limitado al tratamiento apropiado de la deshidratación son los más relevantes (2).

En Venezuela el Rotavirus es la principal causa de diarrea en niños menores de 5 años, es responsable del 33% de los episodios de diarrea que requieren hospitalización y del 23% de las diarreas que exigen tratamiento médico (5). La diarrea ocupa el 3er. lugar en las tablas de mortalidad infantil, de estas muertes se estima que el 30% sean por Rotavirus.

EL VIRUS

Por primera vez identificado en 1973, pertenece a la familia *Reoviridae*, caracterizado por su forma de rueda den-

(*) Jefe del Servicio de Pediatría Centro Medico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela.
Apartado postal 80474. Tlf: (0212) 949.6262.949 6363.
fax 945.9957. mail: jlevy@cantv.net

tada cuando es visto al microscopio electrónico. Posee un genoma formado por 11 segmentos de ARN de doble cadena, rodeados de 3 cubiertas, la central, la capsida interna y la capsida externa. Las cepas se tipifican por las 2 proteínas de la capsida externa que producen anticuerpos neutralizantes y determinan el serotipo (Vp4 y Vp7) (6).

Se han descrito 7 grupos diferentes (A,B,C,D,E,F,G) sólo los grupos A, B y C infectan al humano, el grupo A, del que se conocen múltiples cepas, causa la mayoría de las infecciones en niños.

Los serotipos G1 al G4 son los más comunes alrededor del mundo (abarcaban el 80%), sin embargo, se han reportado brotes por nuevos serotipos como es el caso de G-9 con importancia en países como México y Brasil (7).

TRANSMISIÓN

El modo principal de transmisión es fecal-oral, altas concentraciones de virus son excretadas por las heces de los pacientes infectados. El virus también puede ser transmitido a través de la saliva, en contacto cercano persona – persona (6).

Los niños infectados continúan excretando virus en las heces hasta 10 días después del final de la diarrea.

El Rotavirus presenta un patrón de circulación estacional, con un claro aumento de los casos durante los meses fríos y con tendencia a desaparecer en los meses cálidos.

El virus infecta primordialmente las células apicales de las vellosidades intestinales del yeyuno. Además del daño de la vellosidad intestinal está descrita una toxina, la NSP4, que también contribuye a la acción inflamatoria que en consecuencia genera una disminución de la capacidad absorbente del intestino, traduciéndose en diarrea(8). Luego de 3 días de ingerida la dosis infectante, (bastan sólo 10.000 partículas virales), el resultante daño producido por la presencia del virus en el intestino, da oportunidad a la aparición de las manifestaciones clínicas.

CLÍNICA

La presencia del vómito es muy común en la etapa inicial, ocurriendo en 90% de los infectados.

Posteriormente aparece la diarrea, siendo este el momento de mayor riesgo de deshidratación, por la confluencia de pérdidas tan importantes de líquidos y electrolitos, que no pueden ser repuestos.

De un tercio a la mitad de los niños presentan fiebre alta, que contribuye al malestar asociado a decaimiento, dolor abdominal e irritabilidad.

La diarrea puede durar entre 3 y 15 días con un promedio de 7 días. La persistencia de este síntoma está determinado principalmente a la intolerancia a los disacáridos.

Los síntomas clínicos son más severos en niños con estado de malnutrición.

Los grupos con riesgo incrementado a sufrir enfermedad

por Rotavirus incluyen a los niños en guarderías o preescolares, los pacientes hospitalizados y los inmuno-comprometidos. (9)

Las deficiencias nutricionales predisponen a las enfermedades diarreicas y de manera paradójica la diarrea exacerba la deficiencia nutricional.

Considerando que más de la quinta parte de la población mundial vive en condiciones de extrema pobreza y que un tercio de los niños se encuentran en condición de desnutrición, es de suma relevancia la implementación de medidas preventivas para evitar la enfermedad diarreica. (10)

PREVENCIÓN

Se conoce del impacto en la disminución de la enfermedad diarreica en general, con el suministro de agua potable, la adecuada disposición de excretas, el saneamiento ambiental y la adecuada manipulación de alimentos. Sin embargo, estas medidas no han logrado reducir la carga de la enfermedad diarreica por Rotavirus. (6)

No existe tratamiento específico disponible para las infecciones por Rotavirus y se cuestiona la posibilidad que se descubra en el futuro cercano.

La terapia de hidratación ayuda a salvar las vidas de los pacientes con enfermedad severa; sin embargo, el único recurso preventivo que ha demostrado ser eficaz en la disminución de la incidencia de la enfermedad es la implementación de una vacuna contra Rotavirus.

En 1998 se autorizó la primera vacuna contra Rotavirus, una vacuna Tetravalente obtenida de cepas de Rhesus.

En los ensayos clínicos Rotashield, mostró una eficacia del 80% en enfermedad severa, sin embargo, un año después sería retirada por la asociación temporal con invaginación intestinal, aunque el riesgo observado de invaginación (1 en 12.000) (11,12) era 40 veces menor que el riesgo de morir por Rotavirus (1 en 300) (2), sin considerar la incidencia incrementada de Rotavirus en los países en desarrollo en comparación con EEUU, de donde provienen las cifras anteriores.

Una segunda vacuna monovalente proveniente de células de cordero, producida por el Instituto Lanzhou está licenciada actualmente solo en China. De ésta se desconocen datos sobre su eficacia (13).

A raíz del fracaso de Rotashield, la OMS en el 2000 establece como prioridad el rápido desarrollo de nuevas vacunas contra Rotavirus.

Es así como varias vacunas han sido estudiadas en los últimos años (13-14):

Vacuna monovalente de origen humano, a virus vivo atenuado de administración oral “Rotarix” de GSK.

Vacuna pentavalente de origen humano-bovino a virus vivos de administración oral “Rotateq” de MSD.

Vacuna Tetravalente humana bovina del Instituto de Salud de EEUU.

Vacuna de origen humano cepa neonatal, Dra. Ruth Bishop, Australia.

Vacuna de origen humano cepa neonatal, Bahrat India.

De todas éstas, sólo Rotarix ha sido licenciada en varios países en latinoamerica y ahora recientemente en nuestro país.

Una vacuna de virus de origen humano contra Rotavirus debe semejar a la infección natural, inmunizar sin inducir gastroenteritis, presentar antígenos más relevantes que las vacunas previas de reapareamiento animal humano, y a su vez más eficiente, proteger contra enfermedad moderada y severa, prevenir la hospitalización y reducir la mortalidad y el impacto socioeconómico de la enfermedad.

La nueva vacuna disponible, "Rotarix", es una vacuna monovalente de virus vivos atenuados proveniente de cepas humanas, la RIX4414, con especificidad G1, pero con respuesta cruzada contra otros serotipos. Rotarix se presenta como un producto liofilizado en frasco ampolla de dosis única, para reconstituir con el disolvente que contiene carbonato de calcio como amortiguador.

El esquema de inmunización recomendado es de 2 dosis orales de 1 ml que contienen 105.8 unidades formadoras de foco, administradas con un intervalo de 2 meses, iniciándose al 2° mes y posteriormente al 4° mes.

Se han realizado varios estudios fase II y III que alcanzan más de 80.000, sujetos evaluados, siendo ésta una de las experiencias más numerosas en estudios clínicos controlados con productos biológicos.

Otro dato interesante de estos ensayos clínicos es que en su mayoría fueron realizados en Latinoamérica (63.000 pacientes enrolados), lo que permite tener resultados validados en nuestra población.

Con respecto a tolerabilidad, en los estudios controlados vacuna vs placebo, la vacuna fue bien tolerada, con tasas de incidencia similares de los síntomas investigados, incluidos los calificados como grado 3 (diarrea >6 deposiciones, vómito >3 episodios /día, fiebre >39°C, hiporexia, irritabilidad, entre otros (15,16). Tampoco se observó aumento de los síntomas con dosis posteriores, ni con administración de concentraciones virales más altas. En Latinoamérica la fiebre fue un evento frecuente después de la vacunación, debido a la administración simultánea con a DPT a células enteras. En cambio en Singapur, la fiebre fue menos común ya que los pacientes recibían simultáneamente DPT acelular.

En todos los estudios los pacientes que requirieron antipiréticos post vacunación, fue similar al grupo placebo.

Sólo una pequeña proporción, 22 de 5024 lactantes, (0,4%) abandonó los estudios por eventos adversos serios. Las interrupciones por eventos adversos atribuibles a la vacuna fueron aún más raros, solo 6 de 5024 (0,1%) .

La seguridad fue una de las propiedades evaluadas con más énfasis, debido al precedente con Rotashield.

Todos los pacientes fueron monitoreados por un comité

de expertos independiente, quienes no expresaron preocupaciones respecto de la seguridad.

No hubo muertes relacionadas con la vacunación. Se prestó especial atención al control de los casos de invaginación intestinal.

La incidencia global de invaginación en el grupo RIX4414 fue de 0,05%, mientras que en el grupo placebo fue de 0,08%.

La vacuna Rotarix demostró una adecuada inmunogenicidad. Todos los marcadores inmunológicos evaluados (anticuerpos séricos IgA contra Rotavirus, excreción de antígenos de vacuna en materia fecal y respuesta a la vacuna) alcanzaron niveles satisfactorios (15,16).

No se observaron interferencias con la respuesta inmune a ninguno de los antígenos de las vacunas recomendadas de rutina (vacuna DPT a células enteras o acelular, vacuna de polio virus oral, vacuna contra *hemophilus influenzae*, tipo B, vacuna contra hepatitis B), que fueron administradas simultáneamente con Rotarix (16).

En lo que respecta a eficacia, se realizó una vigilancia estricta de todo caso de gastroenteritis aguda, que se presentara 2 semanas posterior a la administración de la segunda dosis. Se investigó Rotavirus por elisa en muestras de materia fecal tomadas durante los episodios de gastroenteritis. Las muestras positivas se analizaban por PCR para determinar el serotipo. Rotarix demostró niveles de eficacia entre el 88 y 91% con intervalos de confianza del 95% contra episodios de gastroenteritis severa; así como un 86% de eficacia en la prevención de hospitalizaciones por Rotavirus. (17) En cuanto a la eficacia por serotipos demostró 91% contra G1, 100% contra G-9, 88% contra G-3 y 45% contra G-2. Esto demuestra que además de la protección específica contra G1, confiere protección cruzada importante contra otros serotipos prevalentes.

En conclusión, Rotarix es una vacuna efectiva en prevenir gastroenteritis por Rotavirus contra serotipos G-1 y no G-1.

Es segura y no causa invaginación intestinal, reduce de forma marcada las hospitalizaciones por gastroenteritis a Rotavirus.

No interfiere con la administración de otras vacunas.

Su reactogenicidad y seguridad es comparable a placebo.

Todo lo anteriormente expuesto respalda el concepto de la vacunación como la herramienta más eficaz para la prevención de este implacable virus y sus consecuencias. En base a la carga local de la enfermedad, sería una decisión sabia la inclusión de este recurso en el esquema de inmunización de los niños venezolanos, sin embargo la experiencia demuestra que luego de que una vacuna se encuentra disponible, transcurre mucho tiempo hasta que los que la necesitan, la reciban. Por ejemplo con la vacuna de la Hepatitis B y el *Hemophilus Influenzae* Tipo B transcurrieron aproximadamente 15 años desde su introducción

hasta su uso extendido en los países en desarrollo, por supuesto son muchos los factores que influyen en estas brechas; ojalá y a pesar de ellos, la toma de decisiones para la introducción de esta vacuna en el programa ampliado de inmunizaciones, se centre en el beneficio potencial sobre la reducción de la morbi-mortalidad, así como del impacto económico en la reducción de costos a nivel hospitalario, recursos éstos que bien podrían destinarse a otros fines.

REFERENCIAS

1. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrheal disease: a review of active surveillance data, *Bull World Health Organ* 1982; 60: 605-13.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Breese JS, Umesh D, Miller M, and Glass R. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72
3. Kapikian AZ and Chanock Rm Rotaviruses In: field virology third edition. Fields R.N. et al Lippincott Raven Pub. 1996 pp 1659-1691
4. Velasquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero M., Morrow A, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996: 335: 1022-1028
5. Salinas B, Gonzalez G, Gonzalez R, Escalona M, Materan M, Perez Schael I. Epidemiologic and Clinical characteristics of Rotavirus Disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:5161-167
6. Parashar UD, Breese JS, Gentesh J, Glass R. Hospitalizations Associated with Rotavirus Diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 1998 4:561-70
7. Cunliffe NA, Dove W, Bunn JE, Ben Ramadan M, Nyangao J, Riveron R, et al. Expanding global distribution of rotavirus serotype G9: detection in Libya, Kenya, and Cuba. *Emerg Infect Dis* 2001: 7:890-2
8. Zuckerman et al, *EDS Principles and Practice of Clinical virology* 2nd ed London, John Wiley; 1980; 182
9. Velasquez FR, Calva JJ, Guerrero ML, Mass D, Glass R, Pickering L, et al. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:54-61
10. Institute of Medicine. The globalization of health: Common problems, common needs. In: America's vital interest in global health: Protecting our people, enhancing our economy, and advancing our international interests. Washington, DC, 1997, Available from: <http://books.nap.edu/catalog> (accessed 2 April 2004)
11. Murphy TV, Garguillo PM, Massoudi MS, Nelson D.B, Jumaan A., Okoro C, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001; 344: 564-572
12. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR.* 1999; 48:1007
13. World Health Organization Initiative for Vaccine Research, State of the art of new vaccines. Research & development. Geneva, 2003. Available from: www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/st_ateofart_excler.pdf (accessed 2 April 2004)
14. Rotavirus Vaccine Program. Rotavirus facts. Available from: <http://www.rotavirusvaccine.org/> (accessed January 2006)
15. Vesikari T, Karvonen A. Puustinen L, Shang-Qin, Szakal E, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:937-944
16. Linhares AC, Perez-Schael I, Ruiz-Palacios G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of an oral human rotavirus (HRV) vaccine in Latin America infants. Trabajo presentado en: World Society for Pediatric Infectious Diseases; 18-21 de Noviembre de 2002; Santiago, Chile. Resumen.
17. Linhares AC, Ruiz-Palacios G, Guerrero L, et al. Highlights of world-wide development: a Latin American experience. Trabajo presentado en Vaccines for Enteric Diseases Congress; 28.30 de Abril de 2004; Montego Bay, Jamaica. Resumen.