



PDF generado el 26 de Mayo del 2005

Los contenidos de este documento solo pueden ser utilizados bajo los principios de las Advertencias de uso que puede encontrar en www.vacunasaep.org/advertencias.htm

VACUNACION FRENTE A ROTAVIRUS

Dr. Francisco Giménez Sánchez. Clínica Mediterráneo. Almería. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

Rotavirus es el principal agente etiológico productor de diarrea grave infantil a escala mundial. Este virus infecta prácticamente a todos los niños en los 5 primeros años de edad. En países industrializados la enfermedad se traduce en una gran morbilidad, con un alto coste sanitario y social. En países en vías de desarrollo es además una de las principales causas de mortalidad infantil. Se calcula que mueren cada año cerca de medio millón de niños menores de 5 años a causa de la infección por rotavirus.

Rotavirus es un virus formado por 11 segmentos de ARN que codifican 6 proteínas estructurales (VP) y 5 no estructurales (NSP). Gracias a las distintas proteínas virales VP6 se dividen los grupos de la A a la G. Entre ellos, sólo los grupos A, B y C tienen importancia en el ser humano. El resto se dan en animales. Las proteínas virales de la cápside externa VP7 y VP4 ayudan a dividir los serotipos G y P respectivamente con un sistema doble de manera similar al virus influenza. Una característica importante en la epidemiología del rotavirus es la circulación y diseminación de múltiples cepas distintas con coinfecciones frecuentes que pueden facilitar el intercambio de material genético y la creación de cepas resortantes,

La infección por rotavirus abarca un espectro de síntomas que van desde la infección subclínica hasta un cuadro grave de gastroenteritis aguda, caracterizado por diarrea acuosa, fiebre y vómitos. Los cuadros de mayor gravedad se producen en niños con edades comprendidas entre los 6 y 24 meses. El periodo de incubación es de 1 a 3 días. El diagnóstico puede hacerse con un test rápido (ELISA) mediante determinación de antígenos del virus en heces, con una alta sensibilidad y especificidad, pero con el inconveniente de detectar solo los rotavirus del grupo A. 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 alcanzando en algunos estudios hasta el 50% de las diarreas ingresadas siendo la principal causa de diarrea nosocomial en la infancia. Otra característica epidemiológica importante es el carácter estacional de la infección presentando su mayor frecuencia en los meses de invierno. En cambio, en los países tropicales no parece existir predominio estacional. En nuestro país, diversos estudios han identificado a rotavirus como la principal causa de diarrea en menores de 5

años, siendo responsable de aproximadamente el 25 % de las diarreas producidas en esta edad. La principal morbilidad se encuentra en el grupo de edad comprendido entre los 6 meses y los 2 años de edad, donde presenta tasas importantes de hospitalización.

La principal vía de transmisión de rotavirus es la feco-oral, eliminándose gran número de partículas a través de las heces hasta 2 semanas después del comienzo de los síntomas. La mejoría de las condiciones higiénicas es insuficiente para contener la transmisión de la enfermedad por lo que la vacunación se ha mostrado como una alternativa para combatir las hospitalizaciones y la mortalidad por la infección.

Los estudios con vacunas frente al rotavirus se empezaron a desarrollar en 1982. El objetivo era reproducir la infección natural con la administración oral de un rotavirus vivo atenuado y prevenir así la enfermedad grave y la mortalidad con las infecciones posteriores. Las primeras vacunas se basaron en el modelo jennერიano y utilizaron cepas de rotavirus animales, de más fácil crecimiento que las cepas humanas y naturalmente atenuadas. Los estudios iniciales utilizaron una vacuna de rotavirus bovina, monovalente y oral (RIT 4237) con buenos resultados iniciales en Finlandia, pero una escasa respuesta en países en vías de desarrollo. A continuación se ensayaron las vacunas monovalentes de mono *rhesus* y humana de virus atenuados, con una gran variabilidad en los resultados atribuida a la falta de protección específica de la vacuna monovalente. Así surgió la segunda generación de vacunas, las llamadas vacunas resortantes o recombinantes. La primera vacuna desarrollada fue la de rotavirus resortante *rhesus*-humano tetravalente, que incluía tres virus resortantes, correspondientes a los serotipos G1, G2 y G4 humanos, y una cepa de rotavirus del mono *rhesus* antigenicamente similar al serotipo G3 humano. Los estudios de eficacia en Finlandia, EEUU y Venezuela demostraron una disminución en la incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus en un 70-90% de los niños vacunados. En 1998 la vacuna fue autorizada en EEUU con el nombre comercial de RotaShield® y poco después fue recomendada su utilización por el Comité Asesor de Inmunizaciones de EEUU (ACIP) junto con los CDC y la Academia Americana de Pediatría. Pocos meses después la vacuna fue retirada por su posible asociación con una mayor incidencia de invaginación intestinal tras la aplicación de la primera dosis, aunque los estudios posteriores no han logrado encontrar una asociación definitiva. En la actualidad se reconoce la invaginación tras la administración de RotaShield® como un efecto adverso infrecuente, lo que hace que los estudios de seguridad de futuras vacunas deban incluir un mínimo de 60.000 sujetos para detectar un riesgo de esa magnitud. El fracaso de esta vacuna supuso un enlentecimiento en el desarrollo de vacunas contra rotavirus por una parte, pero por otra ayudó a una mejor concienciación de la enfermedad y su importancia como una causa importante de mortalidad infantil en países en vías de desarrollo. Así, en el año 2000, la OMS consideró prioritario el desarrollo de nuevas vacunas bajo un estricto nivel de seguridad creándose un Programa de Vacunas contra rotavirus, cuyo principal objetivo es acelerar la disponibilidad de vacunas económicamente accesibles cuyo uso resulte apropiado en los países en desarrollo.

En la actualidad están en fase de estudio varias vacunas orales de virus vivos atenuados y dos de ellas están incluidas en estudios clínicos a gran escala en fase III. Por una parte la vacuna procedente de la cepa resortante bovina-humana constituida por 4 serotipos (G1, G2, G3 y G4) y el genotipo P8, ha demostrado una alta eficacia (cercana al 100%) en la prevención de la enfermedad moderada o grave producida por rotavirus así como una eficacia en torno al 70% en la prevención de cualquier tipo de GEA producida por rotavirus. Además, los estudios realizados comprueban su tolerancia e inmunogenicidad, aunque la respuesta de anticuerpos neutralizantes está dirigida principalmente a la cepa bovina. Por otra parte, otra vacuna monovalente procedente de rotavirus humanos atenuados (Cepa RIX4414), incluyendo los antígenos VP7 y VP4 más frecuentes en patología humana ha obtenido igualmente resultados de alta eficacia en la prevención de las diarreas

producidas por rotavirus, especialmente en el caso de las formas graves que requieren hospitalización. Los estudios clínicos realizados en Finlandia, Latinoamérica (Brasil, Méjico y Venezuela) y Asia (Singapur) con dos dosis mostraron una eficacia del 70-73% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 86-90% frente a la diarrea grave sin que se haya observado una mayor incidencia de efectos secundarios respecto al grupo control. Esta vacuna ha sido comercializada recientemente en Méjico.

En los estudios realizados a gran escala con más de 60.000 niños con ambas vacunas, no se ha observado una mayor incidencia de casos de invaginación intestinal en los niños vacunados con respecto a placebo.

En la actualidad, existen otras líneas de investigación de desarrollo de nuevas vacunas frente a rotavirus que permitan una mayor efectividad fundamentalmente en países en vías de desarrollo. Así, se han planteado varias modificaciones en las vacunas de segunda generación, como la encapsulación de partículas víricas o el uso de otras vías de administración, como la intranasal. Así mismo se están investigando vacunas de tercera generación que incluyen el desarrollo de partículas sin ARN viral (VLPs) con los antígenos mayores del rotavirus y vacunas de ADN plasmídico, que codificarían proteínas víricas específicas. Por tanto, el futuro de las vacunas frente a rotavirus es prometedor. Los estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad con dos dosis de vacuna de rotavirus humano monovalente (Rotarix[®]) y tres dosis de vacuna recombinante bovino-humana pentavalente (RotaTeq[®]) permiten considerar su próxima disponibilidad. Ambas están incluidas en estudios clínicos a gran escala en fase III, la primera principalmente en países en vía de desarrollo y la segunda en países industrializados. Sin embargo, existen algunos interrogantes como cuál es la carga real de la enfermedad, grado de protección heterotípica que confieren las distintas vacunas, duración de la inmunidad, precio de la vacuna, etc a los que debemos encontrar respuesta en los próximos años, antes de concluir una posible recomendación de vacunación universal.

Bibliografía

1. Rotavirus vaccines: development, current status and future prospects. Cunliffe NA; Bresee JS; Hart CA. *J Infect* 2002; 45: 1-9.
2. The first oral rotavirus vaccine, 1998-1999: Estimates of uptake from the National Immunization Survey. Smith PH; Schwartz B; Mokdad A; Bloch AB; McCauley M; Murphy TV. *Pub Health Rep* 2003; 118: 134-143.
3. Epidemiología molecular de rotavirus en niños españoles. Wilhelmi I; Mier C; Román E; Colomina J, Prat J; Sánchez-Fauquier A. *Enf Inf Microbiol Clin* 1999; 17: 509-514.
4. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. Murphy TV et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-572.
5. Intussusception-associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. Pérez-Schael I; Escalona M; Salinas B; Materán M; Egleé Pérez M; González G. *Ped Infect Dis J* 2003; 22: 234-239.
6. Rotavirus vaccines- an update. Kikwood CD; Buttery J. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 97-105.