

Vacunas contra Rotavirus

(Rotavirus vaccines)

Olga Arguedas-Arguedas

Vacunación

ISSN 1409-0090/2009/20/2/88-91
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009
Asociación Costarricense de Pediatría

✓ Resumen

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea grave en niños costarricenses y del mundo entero, también es la primera causa de muertes por diarrea en niños en países en vías de desarrollo. Existen en la actualidad dos vacunas orales de virus vivos contra el rotavirus disponibles en nuestro país, de amplio uso en varias naciones del mundo, en muchas de las cuales ya han sido incluidas en los esquemas nacionales de vacunación. Una de las vacunas se deriva de una cepa humana atenuada de rotavirus, se administra en un esquema de dos dosis y la otra combina cinco cepas reacomodadas de origen bovino-humano y se administra en un esquema de tres dosis. Ambas vacunas se dan por vía oral y han mostrado tener una elevada eficacia en la prevención de diarrea grave por rotavirus y seguridad con respecto a la posible complicación de intususcepción intestinal.

En Costa Rica, se realizan en la actualidad las gestiones necesarias para la inclusión de estas nuevas inmunizaciones en el esquema nacional de vacunación.

Descriptores: vacunación, inmunizaciones, rotavirus, población pediátrica, diarrea, Rotarix®, RotaTeq®.

✓ Abstract

Rotavirus is the most common cause of severe diarrhea in Costa Rican children and worldwide, also is the first cause of diarrhea deaths in children in developing countries. Currently, two live oral rotavirus vaccines are available in Costa Rica, they have been used in many countries, in some of them have been included in the national immunization programs. One of these vaccines is derived from an attenuated human strain of rotavirus, is administered in a 2 doses schedule and the other combines five bovine-human reassortant strains and is administered in an schedule of 3 doses. Both vaccines should be given by the oral route. Each vaccine has proven highly effective in preventing severe rotavirus diarrhea in children and safe from the possible complication of intussusception.

In Costa Rica, there are currently efforts ongoing to include these new vaccines in the National Immunization Schedule.

Key words: vaccination, immunizations, rotavirus, children, diarrhea, Rotarix®, RotaTeq®.

Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saénz Herrera, Caja Costarricense del Seguro Social.

Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Dra. Olga Arguedas Arguedas (PhD), Apartado: 1654-1000 San José, Costa Rica, Correo electrónico: oargued@racsa.co.cr

La diarrea en la infancia continúa siendo aún ahora una de las causas más comunes de morbimortalidad. En los países en vías de desarrollo es la tercera causa más frecuente de mortalidad, ya que se estima provoca dos millones de muertes por año, lo que representa un 17% de las muertes en niños menores de 5 años de edad ⁽¹⁾. Es interesante que a pesar de la mejoría en las condiciones higiénicas y ambientales, en los países desarrollados, la diarrea es todavía la segunda causa más frecuente de hospitalización y consultas médicas. El rotavirus es el responsable del 22-55% de las hospitalizaciones por diarrea y de más de 0,6 millones de muertes por año ⁽²⁾.

Existen en la actualidad una nueva generación de vacunas orales con virus vivos atenuados contra el rotavirus, que ya han sido incluidas en los programas nacionales de vacunación de muchos países. Se estima que en los siguientes diez años estas vacunas podrían alcanzar el 60-80% de los niños del mundo, y así evitar consultas médicas y hospitalizaciones por diarrea, y detener las muertes en países en desarrollo causadas por la forma más grave de la enfermedad ⁽³⁾. En Costa Rica, aun cuando las vacunas contra rotavirus no están incluidas en el esquema nacional de vacunación, se aplican ampliamente en el ámbito privado. En este momento, parecen existir intenciones serias para introducir la vacunación contra rotavirus en el esquema nacional costarricense a corto plazo.

La presente revisión pretende resumir algunos datos relevantes referentes a carga de la enfermedad, patogénesis y presentación clínica, historia natural e inmunidad, evolución y estado actual de las vacunas contra el rotavirus.

Carga global de enfermedad

La infección por rotavirus es un problema de salud pública a nivel mundial. El rotavirus infecta prácticamente a todos los niños al comienzo de su vida, y aunque la mayoría de las infecciones causan diarrea leve, un 15-20% requieren tratamiento en un hospital ⁽²⁾. De los niños que se infectan por rotavirus, uno de cada cinco requerirá al menos una consulta médica ambulatoria, uno de cada cincuenta tendrá que ser hospitalizado y uno de cada 250 morirá a causa de la enfermedad. El riesgo de mortalidad se concentra en familias con ingreso económico bajo. Se puede decir que en el mundo, cada minuto, muere un niño a causa de diarrea por rotavirus ⁽⁴⁾.

Aunque el número de muertes por diarrea ha caído de manera dramática en los últimos 20 años como resultado de las mejoras en las terapias de rehidratación oral y de las intervenciones de saneamiento ambiental y agua potable, el número de muertes por rotavirus no ha disminuido en la misma proporción ⁽⁴⁾.

En Latinoamérica los picos de mayor frecuencia de gastroenteritis por rotavirus se dan en niños entre 6 y 24 meses de edad y se puede decir que prácticamente todo niño menor de 5 años va a tener al menos un episodio de gastroenteritis por rotavirus ⁽²⁾.

En Costa Rica, los casos de mortalidad atribuible a diarrea por rotavirus son muy infrecuentes, sin embargo la morbilidad por dicha causa continúa siendo muy importante. En nuestro país, esta enfermedad, tiene un patrón endémico con brotes epidémicos al final de la estación seca y en el mes más frío (Diciembre) ⁽⁵⁾. La diarrea por rotavirus causa en nuestro país, ausentismo escolar y laboral

y plétora en los servicios de consulta externa y emergencias, particularmente en los meses de brotes epidémicos.

Estas consideraciones epidemiológicas brindan una justificación muy sólida a la necesidad de desarrollar vacunas para la prevención de la diarrea por rotavirus, seguras y efectivas particularmente en niños pequeños, que son los que sufren la mayor carga de enfermedad.

Inmunobiología del Rotavirus

El rotavirus pertenece a la familia Reoviridae. Posee 11 segmentos de ARN en su núcleo, y luego una cápside interna y otra externa. La cápside externa esta formada por dos proteínas principales denominadas VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P). Hay 15 tipos de proteína G y 26 tipos de proteína P. Las posibles combinaciones entre los tipos de proteínas G y P son las que definen la clasificación del rotavirus en serotipos. Los cinco serotipos que a la fecha son responsables de la mayor parte de las infecciones humanas son: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Se ha reportado que el G1P[8] representa el 53% de las cepas productoras de diarrea ⁽⁶⁾. El G9 se considera un serotipo emergente. Estos serotipos se han convertido en el blanco más importante para el desarrollo de las vacunas. Las proteínas G y P inducen inmunidad serotipo específica y anticuerpos neutralizantes con actividad cruzada para serotipos ⁽⁷⁾.

La cápside interna tiene una proteína principal denominada VP6, esta proteína determina la clasificación de rotavirus en grupos y subgrupos. Hasta la fecha se han clasificado siete subgrupos principales de rotavirus que se denominan con letras que van de la A a la G y dos subgrupos: I y II. Solamente los grupos A, B, y C producen infección humana. Los rotavirus del grupo A son los responsables de la mayoría de las infecciones infantiles.

La infección por rotavirus es altamente contagiosa, la vía de transmisión clásica es fecal -oral pero existe también transmisión respiratoria, lo que explica el porqué muchas veces la enfermedad se propaga independientemente de las condiciones sanitarias. La dosis infectante es baja, el virus es bastante resistente a la inactivación, pudiéndose transmitir a través de objetos contaminados en los que retiene la infectividad por varios días. Debe recordarse también que la excreción fecal de rotavirus se inicia desde antes de los síntomas y persiste luego de la enfermedad. Estos elementos explican sus altas tasas de ataque y alta prevalencia, aún en países desarrollados.

El rotavirus infecta primariamente las células de las puntas de las vellosidades del intestino, llevando a pérdida excesiva de líquidos y electrolitos y a mala absorción. El período de incubación es de 18 a 36

horas luego de la exposición inicial, típicamente seguido por 2 a 3 días de fiebre y vómito. Luego aparece una diarrea profusa, no sanguinolenta que produce hasta 10 o 20 evacuaciones por día, y puede conducir rápidamente a la deshidratación si no se toman las medidas correspondientes.

Los estudios realizados sobre la historia natural de la infección por rotavirus han demostrado que se induce inmunidad protectora en una alta proporción de niños con infecciones precoces. En un cohorte mexicano, se demostró que luego de una gastroenteritis moderada o grave, se adquiere un 100% de protección para infecciones subsecuentes, independientemente del serotipo infectante. En caso de diarrea leve, la protección en una segunda infección es del 83%, proporción que decrece a un 60% cuando el primer contacto produjo infección asintomática ⁽⁸⁾. Estos hallazgos fundamentan la factibilidad de inducir inmunidad protectora utilizando vacunas orales con virus vivos atenuados o reacomodados.

Vacunas disponibles contra rotavirus

Los esfuerzos para desarrollar vacunas contra rotavirus se han concentrado en la producción de vacunas orales con virus vivos atenuados o reacomodados. Este tipo de vacunas ofrece la ventaja de su fácil administración, alta inmunogenicidad y generación de inmunidad de rebaño.

La historia de las vacunas contra rotavirus, se vio marcada por algunas decepciones iniciales, generadas sobre todo luego del retiro del mercado en el año 1999 de la vacuna Rotashield®. Esta era una vacuna cuadrivalente Rhesus-humana, reacomodada, que fue asociada en los Estados Unidos de América con algunos casos de intususcepción intestinal. Este retiro, fue seguido de un intenso debate internacional alrededor del hecho de hasta dónde un pequeño aparente riesgo de intususcepción debía prevalecer sobre el potencial beneficio en morbilidad y mortalidad que ofrecía la vacuna. Sin embargo, la compañía productora decidió no manufacturarla más.

Recientemente, las casas productoras se han concentrado en el desarrollo de vacunas no Rhesus. Las vacunas actuales se basan en las lecciones aprendidas de la historia natural de la enfermedad, fundamentalmente en la alta tasa de protección contra enfermedad moderada o grave luego de una primera exposición al rotavirus y en la inducción de inmunidad heterotípica. La inmunidad heterotípica consiste en que se adquiere protección contra diferentes serotipos de rotavirus, independientemente de cual haya sido el serotipo con el que se tuvo contacto. Las características de las 2 vacunas contra rotavirus actualmente disponibles en Costa Rica, se presentan en la tabla 1.

Seguridad y eficacia de vacunas contra rotavirus

Los estudios de seguridad y eficacia de Rotarix® se han realizado en Latinoamérica y Finlandia ⁽⁹⁻¹¹⁾, en tanto que los de RotaTeq® se efectuaron en los Estados Unidos de América y en Finlandia ⁽¹²⁾. Estos estudios han involucrado grandes poblaciones de más de 60,000 niños en cada uno. No existen estudios "cabeza a cabeza" que comparen los datos de eficacia y seguridad de una vacuna con la otra.

Sin embargo, ambas vacunas, siguiendo el régimen de administración recomendado por los productores, han mostrado ser altamente efectivas, sin asociación demostrada con el riesgo de intususcepción al compararlas contra placebo ^(9,12). Los datos clínicos de protección podrían tener algunas variaciones en los diferentes países, según las cepas de rotavirus circulantes. Mayor información en este sentido se obtendrá conforme se expanda el uso de estas vacunas. Una síntesis de los datos de eficacia obtenidos con ambas vacunas se incluye en la tabla 1.

La reactogenicidad es muy baja con ambos productos, así a los 42 días post-dosis no se han demostrado diferencias al comparar con placebo en lo referente a presentación de reacciones como fiebre, vómitos, diarrea o hematoquexia ⁽¹³⁾.

Aspectos prácticos

Ambas vacunas requieren ser almacenadas en un refrigerador a temperaturas entre 2 y 8 grados centígrados. El niño puede alimentarse normalmente antes y después de su administración, si se vomita o regurgita una dosis no se recomienda repetirla. Ambas vacunas pueden ser coadministradas sin ningún problema con las otras inmunizaciones ya incluidas en los esquemas de vacunación. Se recomienda administrar la vacuna contra el rotavirus antes de las vacunas inyectadas y nunca mezclarlas con otras vacunas u otras soluciones orales.

La vacuna RotaTeq® puede permanecer estable hasta dos días a temperatura ambiente. La vacuna Rotarix® tiene un liofilizado que permanece estable hasta una semana a temperatura ambiente, una vez reconstituida su estabilidad es de 24 horas. Sin embargo, en ambos casos se recomienda su administración a la mayor brevedad, una vez sacadas del refrigerador.

Los niños prematuros pueden ser inmunizados, una vez que sean mayores de 6 semanas de edad, que hayan salido del hospital y que se consideren como clínicamente estables. Los niños que viven con personas con cualquier tipo de compromiso del sistema inmune, pueden ser vacunados, teniendo la precaución de que todos los contactos domiciliarios deben lavarse cuidadosamente las manos cuando tengan contacto con las heces del niño vacunado en

Tabla 1. Comparación de las vacunas de rotavirus disponibles en Costa Rica

Nombre comercial	RotaTeq®	Rotarix®
Tipo de vacuna	Cepas reacomodadas humano-bovinas vivas	Cepa humana viva atenuada
Presentación	2 ml de líquido listo para usar en botella plástica exprimible	Polvo liofilizado que se reconstituye para un volumen final de 1 ml *
Serotipos cubiertos	G1,G2,G3,G4 y P [8]	G1, P [8]
Esquema de administración	3 dosis: 2, 4, 6 meses de edad La primera dosis puede aplicarse entre el mes y medio y los 3 meses exactos de vida. Intervalo entre dosis: 4-10 semanas Nunca iniciar en niños mayores de 3 meses de edad, las 3 dosis deben completarse a más tardar antes de las 32 semanas de vida.	2 dosis: 2, 4 meses de edad La primera dosis puede suministrarse entre las 6 y 14 semanas de vida, la segunda entre las 12 y 24 semanas de edad. El intervalo entre dosis no debe ser menor de cuatro semanas. No se debe suministrar ninguna dosis luego de las 24 semanas de vida
Eficacia		
-Contra enfermedad grave	98%	85-96%
-Reducción hospitalizaciones	95%	86-100%
-Contra cualquier grado de enfermedad	74%	87%
Aprobación FDA	Febrero 2006	Abril 2008
Licencias globales	60 países	99 países

* Próximamente habrá disponible una vacuna de Rotarix® líquida (1.5 ml) lista para usar (no requiere reconstitución)

las siguientes dos semanas post-vacunación, ya que en ese período puede haber excreción del virus vacunal por la vía entérica. Tampoco existen contraindicaciones para administrar la vacuna niños en contacto con mujeres embarazadas ⁽¹⁴⁾.

No existendatosquepermitanlaintercambiabilidad de estas vacunas entre sí.

✓ Conclusiones

Las vacunas contra rotavirus están entrando en una nueva etapa de su uso y desarrollo. En la actualidad, estas vacunas pretenden reducir la morbilidad y mortalidad atribuida a infecciones por rotavirus en países en vías de desarrollo, en tanto que, en países desarrollados busca reducir las hospitalizaciones y el número de consultas médicas y visitas a emergencias causadas por rotavirus. Las vacunas disponibles en la actualidad han mostrado ser seguras y eficaces en amplios estudios de alta calidad, la principal limitante para la introducción de estas inmunizaciones en los esquemas nacionales ha sido su costo.

✓ Referencias

- Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet 2003; 81: 197-204
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003;9:565-72
- Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. J Infect Dis 2005; 192(suppl 1) : S 160-66
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines : current prospects and future challenges. Lancet 2006; 368 : 323-32
- GSK Biologicals Epi Study 023 - presented at Vaccines for Enteric Diseases congress, Montego Bay, Jamaica, April 28-30 2004
- Gentsch JR, Laird AR, Biefelt B. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. J Infect Dis 2005; 192 (suppl 1): S146-59
- Grimwood K, Kirkwood CD. Human Rotavirus vaccines: too early for the strain to tell. Lancet 2008; 371:1144-5
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. New Engl J Med 1996;335:1022-289.10.
- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Costa Clemens AS, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006; 354: 11-22
- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX 4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finish infants. Pediatr Infect Dis J 2004;23:937-43
- Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuate rotavirus vaccine, RIX 4414: a randomized placebo-controlled trial in Latin American Infants. Pediatr Infect Dis J 2005;24:807-16
- Vesikari T, Marsson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant virus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33
- Reisinger KS, Block SL. Characteristics on an ideal rotavirus vaccine. Clin Pediatr (Phila) 2008; 47: 555-63
- Stebbins S. Rotavirus: Disease and vaccine update, 2007. J Fam Pract 2007; 56: S6-S11