

## **NUEVAS VACUNAS. VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS**

María Garcés Sánchez. Pediatra de AP. CS Guillén de Castro. Valencia

Rotavirus es el principal agente etiológico productor de diarrea grave infantil en todo el mundo y la causa más frecuente de diarrea en lactantes. Se estima que en general causa el 40% de las diarreas severas que requieren hospitalización en menores de cinco años de edad. Pertenece a la familia Reoviridae. Tiene apariencia de rueda dentada a microscopia electrónica, y de este hecho deriva su nombre. Es un virus no encapsulado con doble cadena de ARN. Su genoma contiene 11 segmentos, actuando cada uno de ellos como un gen aislado que codifica a cada una de las proteínas virales denominadas VP que pueden o no ser estructurales. Las propiedades antigénicas de estos virus están determinadas por las proteínas de la cápside viral. En función de las mismas se clasifican en grupo, subgrupo y serotipo. En la actualidad se han identificado 7 grupos de rotavirus (A-G). Sólo A, B y C se han identificado como infectantes en el ser humano, siendo el grupo más prevalente el A (95%). Dentro de las proteínas VP estructurales, la VP7 (proteína G) y la VP4 (proteína P) definen el serotipo. Ambas proteínas inducen anticuerpos neutralizantes y probablemente están implicadas en la inmunidad protectora. Se han identificado 14 serotipos de Rotavirus de origen animal y humano con la especificidad antigénica para la proteína G. Sólo 10 afectan al ser humano (G1-G6, G8-G10, y G12). G1 es el predominante a nivel mundial.

Conforme el saneamiento ha mejorado las condiciones higiénicas, los agentes tradicionalmente causantes de diarrea, como bacterias y parásitos, han disminuido su incidencia. El escaso impacto de las medidas de higiene en el control de las diarreas provocadas por enterovirus ha aumentado la proporción de diarrea grave secundaria a esta causa. A través de las heces de la persona afectada se liberan un alto número de partículas virales y son necesarias pocas partículas para producir la infección. Su resistencia a las medidas higiénicas hace que esta infección sea extremadamente contagiosa. Actualmente se sabe que la primera infección es, con frecuencia, la más grave y que infecciones leves protegen contra posteriores cuadros más graves que podrían llevar a la deshidratación o incluso la muerte. En los primeros 5 años de vida, prácticamente todos los niños han padecido, al menos, una infección por Rotavirus. Esta infección tiene un fuerte impacto, tanto en países en desarrollo como en países industrializados. En países en desarrollo es una de las principales causas de mortalidad infantil. Se estima que la infección por rotavirus produce en estos países más de 600.000 muertes al año.

En países desarrollados, esta infección supone una enorme morbilidad con un número elevado de hospitalizaciones y actos médicos en la temporada invernal, que suponen un elevado coste económico y social. En Europa, la enfermedad tiene un marcado predominio estacional con elevada morbilidad en la temporada invernal. Su coincidencia con la máxima incidencia de

infecciones por el virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial supone un incremento del gran número de consultas médicas y hospitalizaciones que se producen en este periodo, y colabora a la saturación de los servicios sanitarios.

La infección por rotavirus tiene también un importante impacto social por la alteración de la dinámica familiar, generando importantes costes indirectos, en la mayoría de los casos procedentes de los días de trabajo perdidos por los padres. En las guarderías se producen pequeños brotes epidémicos que afectan sobre todo a la mayoría de los niños menores de 3 años. Se han estimado los costes directos de la enfermedad en diferentes países. Francia calcula que el coste directo por año asciende a 28 millones de euros. Es probable que los gastos indirectos asociados a esta patología constituyan más de las tres cuartas partes de los gastos totales generados.

El tratamiento es sintomático, limitado a las medidas de soporte, con el fin de evitar la deshidratación grave que podría llevar al shock y a la muerte del niño. Europa tiene una escasa mortalidad debido al fácil acceso de medidas de rehidratación oral y soporte sanitario, situación que no ocurre en países en desarrollo. La elevada mortalidad a nivel mundial junto con la importante carga de la enfermedad, impacto económico y social, justificaron, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1974, la necesidad prioritaria del desarrollo de vacunas frente a rotavirus.

La infección natural genera una respuesta inmune local y sistémica tanto homotípica como heterotípica. De 1 a 3 infecciones en los dos primeros años de la vida, sintomáticas o no, confieren protección al niño, disminuyendo la incidencia y la sintomatología clínica de infecciones sucesivas. Una vacuna frente a Rotavirus debería pues imitar a la inmunidad natural, produciendo una infección clínica pero asintomática que confiriera inmunidad y protegiera de enfermedad moderada/severa. En la década de 1990 se desarrollaron varias vacunas candidatas a prevenir la enfermedad, la primera de las cuales fue comercializada en Estados Unidos en 1998. La vacuna tetravalente Rhesus/humana *Rotashield*® fue autorizada en Estados Unidos para su aplicación en todos lactantes. Su asociación con un número pequeño pero significativo de casos de invaginación intestinal justificó su suspensión al año de su comercialización. El riesgo estimado se ha cifrado en 1 caso de Invaginación Intestinal por cada 10 000 lactantes.

El evento adverso acontecido con *Rotashield*® condicionaba la necesidad de demostrar la inocuidad de cualquier vacuna frente a Rotavirus que se desarrollara a partir de ese momento. La baja incidencia de Invaginación Intestinal obligaba la inclusión de más de 60.000 lactantes en el ensayo clínico de seguridad para descartar la posibilidad de asociación de una nueva vacuna con

esta patología. Dos laboratorios farmacéuticos aceptaron el reto de diseñar nuevas vacunas frente a rotavirus. Estas vacunas difieren en su diseño, cepas incluidas y formulación, aunque han demostrado resultados similares. La vacuna *Rotarix*® de GSK es una vacuna oral monovalente de virus vivos atenuados procedentes de la cepa humana (RIX4414) derivada de la cepa 89-12, obtenida de una muestra de materia fecal de un neonato con diarrea leve por Rotavirus. Esta vacuna contiene el serotipo humano más prevalente G1P[8]. Es una vacuna oral liofilizada. Se administra en dos dosis, una primera a partir de las 6 semanas de edad y una segunda dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas. Presenta una protección cruzada hasta del 83% para diarrea severa producida por serotipo no G1. Es una vacuna bien tolerada y segura sin interferir con la respuesta inmune de otras vacunas rutinarias que se administran en forma concomitante. Esta vacuna fue autorizada por la EMEA y esta disponible en España desde Agosto de este año. La vacuna *Rota Teq*® (MSD) es una vacuna reasortante de Rotavirus pentavalente bovina/humana (HBRV). Esta dirigida frente cada uno de los serotipos mas prevalentes en la enfermedad humana G1, G2, G3, G4 y P1A. Es una vacuna de administración oral, líquida que no requiere reconstitución. Se administra en tres dosis, una primera dosis a partir de las 6 semanas de vida y dos dosis sucesivas con intervalo de 4 a 6 semanas. Es una vacuna bien tolerada y segura sin interferir con la respuesta inmune de otras vacunas rutinarias que se administran en forma simultánea. Esta vacuna ha sido autorizada por la FDA en Febrero de 2006 y por la EMEA en Octubre de 2006. Ambas vacunas han demostrado una eficacia de alrededor del 75 % para prevenir las gastroenteritis producidas por rotavirus, independientemente de su gravedad, y se han mostrado muy eficaces en la prevención de las hospitalizaciones por gastroenteritis. Ambos estudios, tras incluir más de 60.000 niños cada uno y convertirse en los ensayos clínicos más grandes realizados con vacunas hasta la fecha, han mostrado la seguridad de dichas vacunas y la ausencia de relación con la invaginación intestinal, aunque este aspecto deberá seguir vigilándose tras su comercialización. A pesar de los buenos resultados en los estudios de seguridad de estas vacunas, por un principio de precaución, se recomienda la vacunación antes de los 6 meses, ya que no se dispone de datos sobre riesgo de invaginación intestinal en niños mayores de esta edad.

Ambas vacunas se han demostrado eficaces y seguras, capaces de prevenir los casos graves de gastroenteritis por rotavirus, de disminuir el número de hospitalizaciones debidas a esta infección, así como de las visitas clínicas, y por tanto, los costes derivados y las pérdidas de días de trabajo por parte de los padres, entre otros beneficios. El conocimiento del impacto de la enfermedad en España, a través de los estudios epidemiológicos que se están realizando en la actualidad, nos permitirá establecer la estrategia vacunal óptima en la prevención de la diarrea por Rotavirus.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI.  
Rotavirus. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:561-70.
- 2.- 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.
- 3.- 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.
- 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.- Velázquez 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.- Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier Klingenberg K, et al.  
Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr*. 1999;Suppl 426:20-3.
- 7.- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:304-306.
- 8.- Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr*. 1999;Suppl 426:14-9.
- 9.- Maille L, Beby-Defaux A, Bourgoin A, Koulmann L, Eucher V, Cardona J, et al. Infections nosocomiales à rotavirus et à virus respiratoire syncytial en milieu pédiatrique: Étude sur une période de 2 ans. *Ann Biol Clin*. 2000;58:601-6.
- 10.- Piednoir E, Bessaci K, Bureau-Chalot F, Sabouraud P, Brodard V, Andréoletti L, et al.  
Economic impact of healthcare-associated rotavirus infection in a paediatric hospital. *J Hosp Infect*. 2003;55:190-5.
- 11.- Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Perry DHC, Halladay T, Brown DW, et al. Epidemiology and Cost of Nosocomial Gastroenteritis, Avon, England, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:827-34.
- 12.- Roberts JA, Cunberland P, Sockett PN, Wheeler J, Rodrigues LC, Sethi D, et al, on behalf of the IID Study Executive. The study of infectious intestinal disease in England: Socio-economic impact. *Epidemiol Infect*. 2003;130:1-11.
- 13.- Lee BP, Azimi PH, Staat MA, Louie L, Parada E, Berke T, et al.  
Nonmedical Costs Associated with Rotavirus Disease Requiring Hospitalization. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:984-8.

- 14.-. Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: Development, current sigues and future prospects. J Infect. 2002;45:1-9.
- 15.- Wandstrat TL, Kaplan-Machlis B, Temple ME, Nahata MC. Tetravalent rotavirus vaccine. Ann Pharmacother. 1999;33:833-9.
- 16.- CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1999;48:No.RR-2.
- 17.- CDC. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. JAMA. 1999;282:520-1.
- 18.- Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: Development, current sigues and future prospects. J Infect. 2002;45:1-9.
- 19.-. Smith PH, Schwartz B, Mokdad A, Bloch AB, McCauley M, Murphy TV. The first oral rotavirus vaccine, 1998-1999: Estimates of uptake from the National Immunization Survey. Pub Health Rep.2003;118:134-43.
- 20.-Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velásquez FR, Abate H, Breuer T, Costa Clemens S, et al, for the Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.N Engl J Med 2006; 354: 11-22
- 21.-Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, et al, for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human–bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine.N Engl J Med 2006: 354: 23-33