

# ACTUALIZACIÓN

## Rotavirus

Dr. Luis Tamayo Meneses\* Dr. Berti Omar Moreno Lagos\*\*

### INTRODUCCIÓN

La diarrea por Rotavirus, es una de las causas más importantes en la mortalidad infantil de todo el mundo y está ligada a una morbilidad significativa secundaria a la malnutrición<sup>1</sup>.

Durante estas cuatro últimas décadas el rotavirus ha sido reconocido como el mayor agente causal de diarrea en niños menores de 5 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo<sup>2</sup>. Infectando también a una tercera parte de padres con niños que tienen diarrea por *Rotavirus*, los mismos que presentan un cuadro asintomático. Sin embargo cuando afecta a personas ancianas o pacientes inmunodeprimidos el cuadro se hace más severo<sup>3</sup>.

Los cuadros diarreicos agudos, causados por este virus poseen la particularidad de tener una variación estacional bien definida, con un pico epidémico en los meses de invierno<sup>4, 27</sup>; su vía principal de transmisión es la fecal-oral, pero algunos estudios insinúan como válidos, el contacto persona a persona, y/o el contacto con superficies contaminadas e incluso la inhalación de secreciones respiratorias. La infección es especie-específica (la transmisión de rotavirus entre el hombre y animales no ha sido documentada) pero las cepas aisladas de humanos tienen una alta homología genética con las cepas aisladas de animales<sup>5</sup>.

No existe tratamiento específico y se están estudiando ciertos fármacos. Las anteriores consideraciones, alientan la necesidad de realizar la presente actualización.

### MICROBIOLOGÍA

El Rotavirus en humanos fue inicialmente descrito en 1973 por Ruth Bishop en Australia quien describió "partículas virales" al observar al microscopio

electrónico biopsias de intestino delgado de niños con diarrea severa de origen no bacteriano<sup>6</sup>. En base a la morfología de estos virus, cuya apariencia al microscopio electrónico era la de una rueda de carreta antigua, estos virus fueron bautizados con el nombre de rotavirus, del latín rota, que quiere decir rueda<sup>7</sup>. (Fig. N° 1)



Fig. 1 Rotavirus en Microscopía Electrónica: obsérvese el aspecto de «rueda de carreta» del virus

El Rotavirus constituye un género dentro de la familia *Reoviridae*, misma que tiene nueve géneros disímiles y comparte las siguientes características con los miembros de esta familia<sup>8</sup>: las partículas virales tienen una geometría icosaédrica, no presentan envoltura lipídica y su genoma está compuesto por 11 segmentos de RNA bicatenario que no es infeccioso en ausencia de las proteínas virales. La partícula viral contiene todas las enzimas necesarias para la producción de sus RNA mensajeros y la replicación viral se lleva a cabo exclusivamente en el citoplasma de la célula (enterocito); este virus presenta tres tipos de partículas de distintos tamaños: partícula de triple, doble y simple, cubierta proteica en cuyo interior se halla su genoma<sup>9</sup>.

\* Docente Emerito UMSA - Pediatra Hospital del Niño La Paz Bolivia.

\*\* Médico Cirujano - Diplomado en Gestión Estratégica en Servicios de Salud Universidad Mayor de San Andrés.

Para la abreviación de las proteínas estructurales del virus, se utilizó el prefijo VP (Viral Protein). El Genoma consta de 11 segmentos que codifican las proteínas estructurales (SP) que forman parte del virus (ej. VP1) y las proteínas no estructurales (NSP) las cuales son parte de la estructura viral, pero participan en la formación de nuevos virus dentro del enterocito (ej. NSP2) (Fig. N° 2)

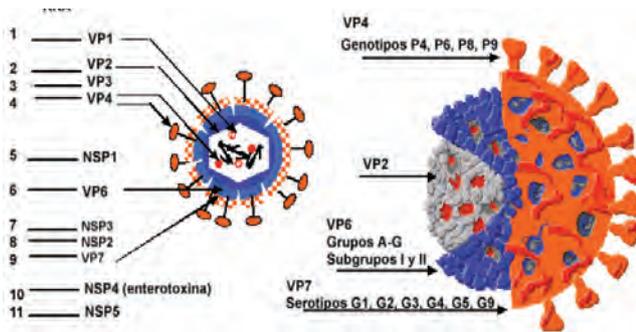


Fig. 2. Representación de la estructura de Rotavirus <sup>6</sup>.

En su estructura se describen tres capas:

La capa **interna** en su estructura presenta 60 dímeros de proteínas, dentro las cuales encontramos a la **VP2** (102 kda), que encierra 11 segmentos de RNA de doble cadena y dos proteínas minoritarias, **VP1** y **VP3**.

La capa **intermedia** constituida por 260 trímeros de **VP6** (41 kda) ordenado como un enrejado, hace contacto con VP2 por su lado interno y con las proteínas externas VP4 y VP7.

La **capa externa** conformada por la **VP7** (37kda) conformada por 780 copias de glicoproteína y 60 picos o ganchos formados por dímeros de proteínas virales de adherencia **VP4** (87kda).

En su superficie se hallan 132 canales acuosos que unen el medio externo viral con el core para la transcripción de partículas; realizada por la RNA polimerasa puede ser expulsada por estos canales.

Los Rotavirus tienen tres importantes especificidades antigénicas:

**El grupo** está determinado por la proteína ubicada en la capa intermedia (VP6) con características antigénicas que permiten la clasificación del rotavirus en 7 grupos (de A hasta G) que son indistinguibles al microscopio electrónico pero se diferencian antigénicamente por la técnica de Elisa. Los grupos de rotavirus A, B y C han sido encontrados en humanos y animales; los grupos D, E, F y G infectan solamente a los animales.

El grupo A es el más común y el de mayor importancia epidemiológica. <sup>10</sup>.

**El subgrupo** se establece a partir de dos tipos de

patrones de migración electroforética de sus genes (patrón corto y largo) confirmado por estudios de hibridación molecular de ARN<sup>11</sup>. Y de acuerdo a su homología genética se clasifican en: sub-grupo I (estándar DS-1) y sub-grupo II(Wa.)

**El serotipo** se determina mediante la tipificación serológica de la glicoproteína de la cápside externa, VP7 que se conoce como serotipo "G" (glicoproteína), y el serotipo "P" que es una proteína de la cápside externa, VP4.

No obstante, la diversidad del rotavirus en seis continentes, reconoce más de 40 cepas según la combinación de las proteínas de superficie <sup>10, 11, 12, 13</sup>.

En la capa más externa se encuentran las proteínas VP4 y VP7 que tienen actividad neutralizante y definen la clasificación binaria de los rotavirus del grupo A en serotipos y genotipos. Se han determinado 14 serotipos G y 21 genotipos P, de los cuales 10 serotipos G y 7 genotipos P son humanos <sup>14, 15, 16</sup>.

Dentro del estudio genético del rotavirus la asignación genética inicial se realizó con el rotavirus de simio SA11. De los genes virales seis (genes 1, 2, 3, 4, 6, y 9) se codifican por las proteínas VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7, respectivamente <sup>17, 18, 19</sup> y los restantes cinco (5, 7, 8, 10 y 11) se codifican por las seis proteínas no estructurales (NSP). Estas proteínas, que no forman parte del virión, se sintetizan en la célula (enterocito) durante el ciclo replicativo del virus <sup>20, 21, 22</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

De todos los enterovirus, que de modo endémico originan Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) hasta en el 50% de casos en menores de 5 años, el rotavirus es el más frecuente. Se han realizado las siguientes estimaciones: provoca en todo el mundo 111 millones de casos de diarrea, 25 millones de consultas, 2 millones de hospitalizaciones y se asocia a la muerte de 800.000 niños, de los tres a cinco millones que mueren por diarrea en el mundo cada año, de las cuales el 6% corresponden a menores de 5 años <sup>23</sup>.

También se menciona que antes de cumplir sus cinco años, uno de cada 5 niños acude a consulta por esta enfermedad, uno de 65 se hospitaliza y fallece uno de 300 <sup>24</sup>.

Se le atribuye el 25% de muertes por diarrea en forma global y se asume que hasta los tres años, todos los niños han sido infectados por el virus, encontrándose la infección sintomática usualmente ocurre entre los 4 a 24 meses; en niños de 4 años se encontró casi en su totalidad signos serológicos de la infección y las reinfecciones ocurren con rangos variables en severidad según edad. El comportamiento zoonótico

es raro, en tal caso deben implicarse incluso mascotas domésticas<sup>25</sup>.

Los lactantes menores de 3 meses se encuentran protegidos de esta infección por los anticuerpos transplacentarios y también con los anticuerpos que pasan por la leche materna además de lactaderina<sup>40</sup>. Reiteramos que la infección de los neonatos y adultos que tienen contacto con niños infectados suelen ser asintomáticas.

Las nuevas cepas del rotavirus [P (6) G9] provocan una morbilidad significativa en los recién nacidos infectados, especialmente en aquellos prematuros o de bajo peso al nacer<sup>26</sup>.

En la tabla N° 1, definimos los diferentes tipos de “casos”, que son de interés epidemiológico.

**Tabla N° 1 - Definiciones de casos**

<b><u>Caso sospechoso</u></b>	<b><u>Caso confirmado</u></b>	<b><u>Caso descartado</u></b>
Todo niño menor de 5 años hospitalizados por diarrea aguda, definida como tres o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas con duración no mayor a 14 días.	Caso sospechoso que tiene una muestra de heces tomada hasta las 48 horas de ingreso hospitalario (muestra oportuna) y cuyo resultado de laboratorio es positivo para rotavirus.	Caso sospechoso (ya definido) que tiene una muestra de heces oportuna, cuyo resultado de laboratorio es negativo para rotavirus.

**Fuente:** Ministerio de Salud y Deportes, Reunión Nacional de Evaluación de Vigilancia Centinela de Rotavirus en Hospitales de Bolivia, Programa Ampliado de Inmunización, Instituto de Biología y Biotecnología Molecular de la U.M.S.A. Organización Panamericana de la Salud 2007.

En Bolivia se estima que alrededor de 12000 niños fallecen anualmente por diarrea; las EDAs se presentan en al menos el 30 % de la población total de niños menores de cinco años<sup>28</sup>.

En el Hospital Patiño de la ciudad de Cochabamba el 2001, se halló una prevalencia del 19% de infección por rotavirus en niños menores de cinco años con EDA; con frecuencias altas (24 a 34 %) entre abril y junio, con notoria disminución (8 a 15%) febrero, agosto y septiembre. Se halló coinfección con parasitosis intestinal (amebas), hecho explicado por la endemia parasitaria de la región (Romero y cols)<sup>27</sup>.

## **PATOGENIA**

El Rotavirus se emite en grandes concentraciones con las heces, antes y durante algunos días después de la enfermedad clínica, por un promedio de 4 días, se requiere escasa carga de viriones para

producir la enfermedad en un huésped predispuesto, propagándose eficazmente por vía fecal – oral.

El término gastroenteritis frecuentemente utilizado, difiere en la afección patogénica de esta enfermedad, porque no ocasiona daño alguno en la mucosa gástrica. La afectación específica acontece en los enterocitos de los extremos de las vellosidades del intestino delgado, alterando sus funciones inherentes a la hidrólisis de disacáridos, absorción, transporte de agua y electrolitos, provocando un desequilibrio en la relación entre absorción y secreción de líquidos, además de una mala absorción de carbohidratos complejos como la lactosa<sup>28</sup>.

A continuación describimos paso a paso la patogenia de la infección por Rotavirus:

**Primer paso:** Contacto viral con el enterocito; se manejan dos teorías para el ingreso del virus al citoplasma: por endocitosis, en la que la VP 4 juega un rol muy importante ya que esta molécula, una vez activada, reconoce a un receptor específico de membrana (aún no ha sido determinado en los enterocitos humanos). La segunda teoría es la de penetración directa, con ingreso del virus hasta la capa interna, para liberar al core<sup>29</sup>.

**Segundo paso:** Una vez dentro del citoplasma el endosoma que contiene al virus se fusiona con los lisosomas los cuales con sus enzimas proteolíticas provocan la hidrólisis de la capa proteica (VP 6), dejando libre en el citoplasma al core viral.

**Tercer paso:** Una vez liberado el core viral es necesario que se active el RNA polimerasa viral (Transcriptasa o VP 1 contenida en el core) que produce RNA mensajeros que realizan copias de los 11 segmentos del RNA viral; éstos contienen los genes que van a codificar cada una de las proteínas estructurales y no estructurales (NSP 1 y la NSP 3) que se acumulan en el citoesqueleto y ensamblan el precore; todo lo anterior ocurre después de ocho horas, en el citoplasma del enterocito, para formar en definitiva el viroplasma, mismo que se transforma en el core definitivo con intervención de la NSP 2 y la NSP 5<sup>30,31</sup>.

**Cuarto paso:** Posteriormente la NSP 4 provocaría cambios en la permeabilidad de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, marcando un incremento en la permeabilidad al calcio, es así como terminaría el ciclo de replicación del virus, liberándolo al lumen intestinal por lisis celular<sup>32</sup>.

### **Inmunidad resultante de la infección natural**

Las infecciones repetidas producen inmunidad contra la afección por rotavirus<sup>33,34</sup>. Los niños son inmunizados después de 1-3 infecciones a lo largo de los dos primeros años de vida, 2 infecciones (incluso

subclínicas) sin importar el serotipo confieren cerca del 100% de protección frente a la gastroenteritis <sup>35,36</sup> grave o moderada causada por un rotavirus grupo A

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por rotavirus puede ser asintomática. La severidad de las manifestaciones clínicas dependen del serotipo o subtipo y también de la edad, siendo en los neonatos asintomáticas en general por las consideraciones ya mencionadas antes; los prematuros pueden tener cuadros severos que llegan incluso hasta le enterocolitis, asignándole hasta un 40%.

El Rotavirus tiene un periodo de incubación de uno a tres días, provocando un síndrome clínico conocido como gastroenteritis viral que varía de una diarrea leve a severa que ocasiona deshidratación a veces fatal. Cabe mencionar que puede existir una infección simultánea con dos o más cepas diferentes de Rotavirus, tras la exposición de infantes a ambientes altamente contaminados.

Los **vómitos** se han reportado como síntoma importante en la infección con una duración aproximada de 2 a 4 días. Con frecuencia los vómitos aparecen primero que la diarrea, pero esta última se mantiene por más tiempo. Se ha reportado su presencia hasta en el 75% de casos <sup>32,37</sup>.

La **diarrea** tiene una duración aproximada de 3 a 6 días, con una frecuencia de evacuatoria de 2 a 8 veces por día, de carácter acuoso, sin flema ni sangre <sup>37</sup>, excepto en prematuros en los que puede tener carácter disentérico; en casos severos se presenta una deshidratación generalmente isotónica.

La **fiebre** usualmente es de corta duración (no más de dos días), puede presentarse fiebre de más 39°C.

Entre otros síntomas encontramos al dolor abdominal leve; algunos niños presentan manifestaciones respiratorias superiores y con menos frecuencia, manifestaciones sistémicas como cefalea y mialgias <sup>37</sup>.

Se describe también la diarrea mucosanguinolenta en neonatos y en muy raras ocasiones en niños <sup>25</sup>.

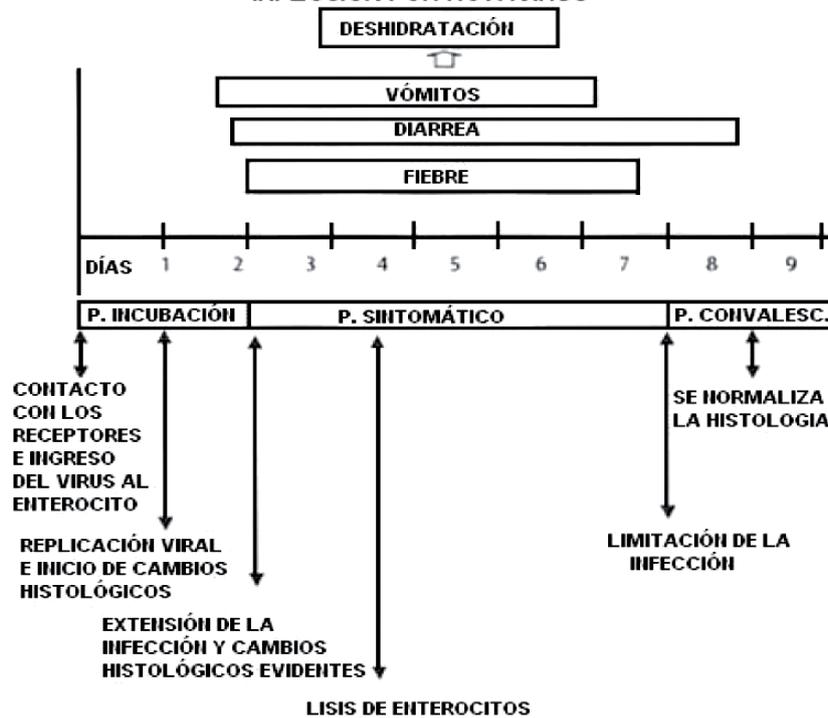
El siguiente esquema muestra un correlato clínico e histológico de la infección.

### DIAGNOSTICO - DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Son útiles antecedentes epidemiológicos (estación del año, contacto con pacientes infectados), las manifestaciones clínicas y los exámenes complementarios.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con las infecciones digestivas producidas por otros

#### CORRELACION CLINICA CON HALLAZGOS HISTOLOGICOS DE LA INFECCION POR ROTAVIRUS



Fuente: Arias C. Torres D. Fisiopatología de la infección por Rotavirus, Pediatría 2001 .4: 21-7.

microorganismos, sobre todo enterotoxigénicos que también originan diarrea acuosa y en casos complicados, incluso con cuadros quirúrgicos.

## EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Los inmunoanálisis enzimáticos (EIA, PCR) nos permiten identificar los rotavirus del grupo A, con una especificidad y sensibilidad de un 90%. A través de ELISA se pueden identificar antígenos del virus (proteína de cápside VP6) en muestras de materia fecal.

También se puede conocer la genotipificación por reverso-transcripción mediante RT-PCR para los genotipos G y P, estudio que se realiza en nuestro medio sobre todo en casos de duda y eventual sospecha de epidemia<sup>27</sup>.

Los casos dudosos se pueden estudiar con microscopía electrónica de heces, electroforesis de RNA, hibridación del ácido nucleico.

Dentro los datos de laboratorio en el examen de heces no se encuentran hematíes, ni leucocitos.

Otro dato importante es la acidosis en la deshidratación isotónica, deshidratación con una densidad urinaria elevada, leucocitosis. La presencia de azúcares reductores en evacuaciones orienta hacia una intolerancia a la lactosa.

## TRATAMIENTO

El objetivo principal en el tratamiento es el evitar y corregir la deshidratación, cuidando el estado nutricional del paciente, preservando la lactancia materna, si el niño la recibe. La terapia de rehidratación básica se tiene que centrar en los planes de rehidratación A, B, C, según requiera el caso<sup>28</sup>.

### Terapia farmacológica

No existe tratamiento específico antiviral de eficacia probada; las siguientes consideraciones pueden ser orientadoras, sin ser definitivas<sup>38</sup>.

- Nitazoxanida: Droga de acción antiparasitaria fundamentalmente, aprobada por la FDA para tratamiento contra *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, ha demostrado su propiedad inhibitoria de replicación de varios virus. En un estudio con tizoxanida (metabolito activo circulante de la nitazoxanida), tipo doble ciego con placebo en tres días de tratamiento redujo la duración de la diarrea con un tiempo medio de 31 hrs. para el fármaco vs. 75 hrs. para el placebo. Se debe contraponer el aparente alentador resultado, frente al número reducido de pacientes<sup>48</sup>.

- Leche Materna con sus factores protectores como la IgA tipo específica, la IgSc o inmunoglobulina antirotavirus, contenida en el componente secretor<sup>(39)</sup> y la lactaderina glucoproteína de 46 kDa, fija específicamente la partícula viral e inhibe su replicación y por consiguiente representa una disminución o ausencia de los síntomas<sup>(40)</sup>.
- Calostro hiperinmune de vacas inmunizadas con rotavirus humano: reduce la severidad y duración de la diarrea.
- Probióticos (usados tempranamente) pueden acortar la duración de la enfermedad.
- Racecadotril: (un inhibidor de la encefalinasa) inhibe la hipersecreción y disminuye la duración de la enfermedad<sup>38</sup>.

Los antidiarreicos además de no haber demostrado eficacia, pueden producir efectos colaterales que dificultan la interpretación del cuadro clínico. El empleo de antieméticos, incluyendo el ondanzetron, es bastante controversial, debido a sus potenciales efectos adversos, que incluyen reacciones alérgicas, sedación y síntomas extrapiramidales.

El uso de antibióticos está reservado para los casos en los que se sospeche o se demuestre coinfección bacteriana o parasitaria.

La diarrea por rotavirus como demuestran muchos estudios, es más grave que la originada por otros agentes, sobre todo en lactantes, en directa relación con la deshidratación; los recursos terapéuticos actuales han disminuido las tasas de mortalidad, sin embargo al asociarse a factores de comorbilidad como desnutrición, el panorama es sombrío, por lo que la solución debiera ser preventiva<sup>41</sup>.

## PREVENCIÓN

Dentro la prevención podemos mencionar que una buena higiene reduce el riesgo de infección por esta patología. Un estudio sobre la sobrevida de este virus en las manos del personal de salud señala que puede mantenerse por más de 4 hrs con mejor sobrevida que algunos virus respiratorios<sup>42</sup>.

Se encontró también que este agente viral es resistente a la mayoría de los jabones comúnmente empleados y también a algunos antisépticos en hospitales, esta afirmación tendría como sustento el estudio realizado de Ansari<sup>42</sup> en 1989 quien después de infectar con una suspensión fecal con rotavirus las manos de adultos voluntarios, los sometió a lavados con diferentes productos, observando una reducción de este agente en un 99,9% si se utilizaba alcohol al 70%; 98,9% al usar clorhexidina con alcohol al mismo porcentaje;

86,9% empleando jabón líquido corriente y 85,5% al lavarse con agua corriente.

Otro punto importante es la promoción de la lactancia materna, aunque no impide la infección, parece atenuar la enfermedad, por lo que estimular su empleo en la alimentación de los niños podría disminuir la incidencia de deshidratación y la consecuente hospitalización de menores de dos años como consecuencia de gastroenteritis aguda por rotavirus.

La lactancia materna a través de la lactaderina <sup>40</sup> protege contra la infección sintomática por rotavirus en un 50% en los menores de 6 meses y 40% en menores de 1 año.

La prevención de esta enfermedad aún depende de la inmunidad adquirida por la exposición natural a este virus <sup>10</sup>.

Se recomiendan las medidas generales para lograr la interrupción de la cadena de transmisión del virus. Los niños con diarrea por rotavirus, en los que sus heces no pueden ser retenidas por los pañales o por el uso del baño, deben ser excluidos de concurrir a la guardería hasta que finalice la diarrea.

## VACUNA

El desarrollo de la vacuna nace por la necesidad imperiosa de disminuir las tasas alarmantes de mortalidad infantil asociadas a este virus. La primera vacuna contra rotavirus se fabricó de tres cepas reordenadas de la VP7 (G1, G2, G4) de origen

humano y una cepa no alterada que corresponde a un rotavirus de macaco (G3) antigénicamente similar a la G3 humana; cada dosis de vacuna liofilizada contenía  $1 \times 10^5$  unidades formadoras, de placas de cada una de las cuatro cepas, además de 2,5 ml de un disolvente como es el citrato-bicarbonato, denominada vacuna tetravalente de rotavirus rhesus (Rotashield) y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998, se incorpora en el calendario vacunal de EE.UU. y retirada del mercado en 1999 por su posible asociación con la invaginación intestinal en 1:10.000 vacunados. (Tabla No. 2)

Se observó en estudios experimentales que las cepas G3 de rotavirus de Macaco mulatta (RRV, por sus siglas en inglés), evaluadas en ratones, se reproducen fuera del intestino e inducen enfermedades como hepatitis y atresia biliar. La RRV es la misma cepa del rotavirus que se utilizó en la vacuna de RotaShield. Se plantea la hipótesis que usando cepas que se reproducen en tejidos fuera del intestino, como experimentalmente se empezó a demostrar, la invaginación intestinal pueda controlarse.

Una vacuna "ideal", debería: ser de origen humano contra rotavirus, remedando cambios biológicos similares a la infección natural e inmunizando sin inducir gastroenteritis; presentar antígenos más relevantes que las vacunas previas de reapareamiento animal humano, ser más eficiente, proteger contra enfermedad moderada o severa, evitar la hospitalización, reducir la mortalidad y el impacto socioeconómico de la enfermedad.

Tabla N° 2 - Características de las vacunas licenciadas anti rotavirus

	Cepa	Serotipo(s)	Institución	Origen de cepa	Etapas de desarrollo
<b>"Virus Animal"</b>	LLR	P[12]G10	Inst. Lanzhou, China	Oveja	Licenciada en China
	NCDV	P6[1]G6	SmithKline	Bovino	Detenido
	WC3	P7[5]G6	SmithKline	Bovino	Detenido
	RRV	P5B[3]G3	NIH	Simio	Detenido
<b>"Virus humanos"</b>	85-12	P1A[8]G1	GSK Rotarix®	Humana atenuada	Licenciada
	RV3	P2A[6]G3	U. Melbourne	Neonatal	Fase II
	116E	P8 [11]G9	Bharat Biotech, India	Neonatal	Fase I
	I-E32	P8[11]G10	Bharat Biotech, India	Neonatal	Fase I
	M37	P[3]G1	NIH	Neonatal	Detenido
<b>"Virus reordenados"</b>	RRV-humano	G1-G4, P5B[3]	Wyeth Rotashield (RRV-TV)	Simio - Humano	Retirada
	WC-3-humano	G1-G4, P1A[8]	MSD RotaTeq®	Bovino - Humano	Licenciada
	UK-humano	G1-G4, P7[5]	NIH	Bovino -Humano	Fase II

En América Latina entre los años 2000-2002<sup>43</sup> un grupo latinoamericano de diez países estudió la epidemiología del rotavirus, encontrando que a los seis meses de edad, 18% de los niños ya había presentado un episodio de infección por este virus; a los 12 meses, 54%; y a los 24 meses, 90% de la población infantil latinoamericana ya había tenido su primera infección por rotavirus. Analizando por país se encontró que el país con menos infección antes del año de edad era Chile con un 38%; la tasa va en aumento hasta llegar a Venezuela, donde 75% de los lactantes tienen una infección por este virus en el primer año de vida. (Figura 3).

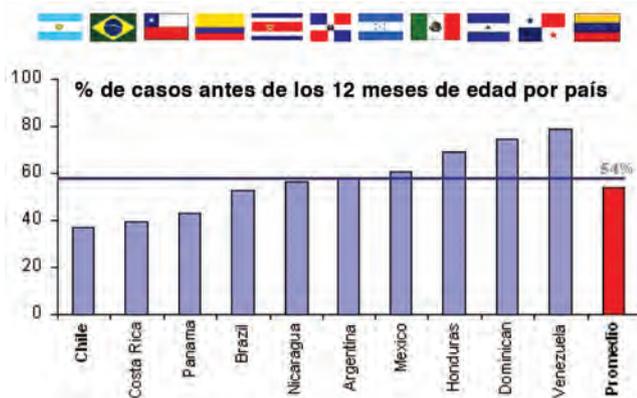


Fig. 3 Porcentaje de casos de rotavirus antes de los doce meses de edad por país<sup>43</sup>

También se observó que circularon diferentes serotipos entre estos países en el mismo período, predominando G1P8 y con una baja circulación de G2P4, G3P8, G4P8 y G9P8<sup>43</sup>.

Dado que no hay estudios publicados para establecer el serotipo circulante en Bolivia, destacamos el trabajo de Romero y Cols<sup>27</sup> en Cochabamba, que mencionan la presencia de genotipos G1 (44%), G2 (6%) y P8 (24%), P6 (15%).

### Las vacunas licenciadas:

**Rotateq®**, pentavalente de origen humano-bovino a virus vivos de administración oral, es de **Merck Sharp & Dohme (MSD)**, ha sido estudiada (Fase III del estudio) a fines del 2005 sobre todo en Finlandia, EEUU y algunos países latinoamericanos. Es una vacuna que tiene especificidad contra cinco serotipos humanos: G1, G2, G3, G4 y P1, producto de un proceso de recombinación genética de una cepa bovina WC3 que, al inocularse en un medio de cultivo celular con un rotavirus humano, permite que se integren los genes que codifican para proteínas de superficie

serotipo-específicas de rotavirus humano y utilizando anticuerpos monoclonales para suprimir la expresión de otras proteínas; obteniendo finalmente un rotavirus (con VO4 y VP) de 5 serotipos de rotavirus humano<sup>44,45</sup>.

Requiere 3 dosis la primera al segundo mes la segunda al cuarto mes y la tercera al sexto mes, se administran en la medicina privada en México y se puede administrar simultáneamente con otras vacunas.

El estudio más importante en 70.000 niños muestra, en período más crítico (ventada de 42 días luego de cualquiera de las tres dosis, 6 casos de invaginación en vacunados vs. 5 en el grupo placebo; en seguimiento hasta dos años se halló 15 casos de invaginación en el grupo placebo y 12 en vacunados; las hospitalizaciones y visitas de urgencia por rotavirus, disminuyeron en un 93%; la protección reportada contra cualquier tipo de severidad de la enfermedad fue de 74% y 96% contra gastroenteritis grave, con protección significativa contra serotipos G1 y G2. No se pudo demostrar protección contra G3, G4 ni G9<sup>24</sup>.

Otro estudio, en lo que respecta a eficacia, realizó una vigilancia estricta de todo caso de gastroenteritis aguda de los serotipos G1–G4, del rotavirus tras la vacunación fue del 74,0% con intervalos de confianza del 95%:66,8% a 79,9%. Contra episodios de gastroenteritis severa que fue de 98,0% (intervalo de confianza del 95%: 88,3% a 100%); así como un 86% de eficacia en la prevención de hospitalizaciones por Rotavirus<sup>24,47</sup>. (Tabla 3)

**Rotarix®**, es monovalente de origen humano, a virus vivo atenuado de administración oral, **desarrollada por Glaxo Smith Kline (GSK)**, que usó el serotipo P1A [8] G1 de mayor prevalencia mundial. Demostró que con dos dosis proveerán protección contra rotavirus naturales G1, G3, G4, G9 y posiblemente G2. Ya se usa en México desde el 2005; se aprobó para su uso en Brasil, Argentina, y a la fecha en el resto de países de Latino América, África y Europa. Requiere dos dosis, la primera a las 6-14 semanas y la segunda a las 14-24 semanas, con intervalo mínimo de 4 semanas; se puede administrar simultáneamente con otras vacunas igual que la anterior.

Se han desarrollado estudios con esta vacuna en Canadá, Europa EEUU, África y Latino América de los que se puede resumir los siguientes resultados: adecuada respuesta inmune (IgA sérica) superior a 60%; baja reactogenicidad en relación al placebo; protección contra diarrea grave entre 86 a 90%; evita hospitalizaciones hasta en el 79% (estudio latinoamericano); protección contra serotipo G1 (en su mayoría P1A [8]G9) fue de 89%<sup>24, 45,47</sup>.

En 9670 casos vacunados se presentaron 3 casos de

**Tabla N° 3 - vacunas licenciadas**

ROTARIX (GSK)	ROTATEQ (MSD)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuna monovalente G1P1</li> <li>• Virus vivos atenuados humanos antigénica de 5 virus humana – bovina</li> <li>• 2 dosis.</li> <li>• Eficacia contra cualquier forma de diarrea 73 a 90%.</li> <li>• Eficacia contra gastroenteritis por rotavirus grave 85%.</li> <li>• Virus que se excreta en las heces.</li> <li>• Respuesta inmunoglobulinas IgA sérica y en heces.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuna pentavalente P1,G1,G2,G3,G4.</li> <li>• Virus atenuados genética recombinante.</li> <li>• 3 dosis.</li> <li>• Eficacia contra cualquier forma de diarrea 74%.</li> <li>• Eficacia contra gastroenteritis por rotavirus grave 98%.</li> <li>• Excreción en las heces del 6,8%.</li> <li>• Respuesta inmunoglobulinas IgA sérica y en heces 94% de respuesta y 83,8% incremento de 3 veces los niveles de IgA después de al menos la primera dosis.</li> </ul>

Fuente: Matias N, Rodriguez R, Gomez D, Hurtado CA ¿Por qué una vacuna contra rotavirus? revista mexicana de puericultura y pediatría; 13:74. 35-46.2005

invaginación intestinal y un caso en 3600 placebos (Incidencia de 0,06 en ambos grupos). En un estudio de 63.000 niños en 11 países latinoamericanos seguidos por 6 meses mostraron 16 casos en placebos y 9 en vacunados de un total de 31.673. Durante la ventana de seguimiento post vacunal de 30 días, 7 casos en el grupo placebo y 6 en vacunados<sup>24,47</sup>.

Finalmente, los vacunados tuvieron necesidad menor de internación y la protección global contra gastroenteritis grave (definida por necesidad de rehidratación y el score clínico de Vesikari) fue de 85%. En un estudio de cohorte de 20.000 niños hasta el año de edad se determinó protección los serotipos G1, G3 y G9; Para G2 hubo reducción no significativa y se presentaron 3 casos graves por G4<sup>24, 45, 46</sup>.

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<sup>44, 46</sup>. (Tabla 3)

### Países latinoamericanos que introdujeron la vacuna

Los países que introdujeron la vacuna Rotarix (GSK) son: Brasil, El Salvador, México, Panamá y Venezuela. (Fig. 4).

Los países que introdujeron la vacuna Rotateq (Merck) son: Nicaragua y los Estados Unidos. (Fig. 4).

El esquema de vacunación utilizado en estos países es el siguiente:

Rotarix (dos dosis) a los 2 y 4 meses de edad.

Rotateq (tres dosis) a los 2, 4 y 6 meses de edad.

El intervalo entre la primera y segunda dosis es de 4 a 8 semanas, recomendado 8 semanas. La edad máxima para la segunda dosis es de 6 meses, en algunos países 5 meses y 29 días. La administración

puede ser simultanea con: OPV, DPT, HIB y HVB.



Fig. 4. Países que introdujeron la vacuna de Rotavirus en el 2006

Fuente: Rotavirus: vigilancia de las diarreas e introducción de la vacuna, Lucia Helena De Oliveira, Asesora Regional para Nuevas Vacunas, Unidad de Inmunizaciones, Área de Salud Familiar y Comunitaria.

De acuerdo con los estudios realizados, la vacuna monovalente y pentavalente, han demostrado seguridad y eficacia para evitar la diarrea grave y la muerte por esta causa. Sin embargo, debido a que son vacunas recientes es necesario implementar un sistema de vigilancia donde se reporten todos los eventos adversos.

## REFERENCIAS

1. Bass D. Rotavirus En: Behrman R, Kliegman R, Jonson H, eds. *Nelson, tratado de Pediatría 17a ed.* México: McGraw-Hill Interamericana; 2004: 1093-5.
2. Midthun K, Kapikian AZ Rotavirus vaccines: an overview. *Clin. Microbiol.* 1996; 9: 423-434.
3. Chimura Y, Annaka M, Shibasaki S, Adachi K, Shinkai T, Sadamasu K, et al. An Epidemic of rotavirus infection in a nursing home for the elderly in Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 2002; 76: 450-4.
4. Muñoz H, Álvarez M. Diarrea por rotavirus. *Enfermedades diarreicas en el niño.* 9a ed. México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México.1992:207-15.
5. Mattion N, Cohen J, Aponte C, Estes M. Characterization of an oligomerization domain and RNA-binding properties on rotavirus nonstructural protein NSP4. *Virology* 1992; 190:68-83.
6. Estes M, Morris A. P, 1999 A viral enterotoxin: a new mechanism of virus induced pathogenesis *Adv Exp Med Biol.* 1999; 473:73-82.
7. Bishop R, Davidson G, Holmes I, Ruck B. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. *Lancet* 1973; 1281-1283.
8. Ericson B, Graham D, Mason B, Hanssen H, Estes M, Two types of glycoprotein precursors are produced by the simian rotavirus SA11. *Virology* 1983; 127:320- 32.
9. Sulbarán M, Maldonado A, Rojas Y. Características clínicas de la gastroenteritis por rotavirus y su asociación con distintos electroferotipos. *Kasmera* 2002; 30 (2); 126-136.
10. Clark H, Offit P, Ellis R, Eiden J, Krah D, Shaw A, Pichichero M, et als. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 1996; 174(S): 73-80.
11. Acta Del Sexto Simposio Internacional Sobre El Rotavirus. Instituto de Vacunas Albert B. Sabin. México 2005.
12. Flores J, Pérez-Schael I, Boeggeman E. Genetic relatedness among human rotaviruses. *J med Virol* 1985; 17:135-143.
13. Hoshino Y, Kapikian A, Rotavirus vaccine development for the prevention of severe diarrhea in infants and young children. *Trends in Microbiology* 1994; 2:242-9.
14. Arias F, Lopez S, and. Espejo R, 1982. Gene protein products of SA11 simian Rotavirus genome. *J Virol* 1982;41:42-50.
15. Both G, Mattick J, and Bellamy A, Serotype-specific glycoprotein of simian 11 Rotavirus: coding assignment and gene sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982; 80:3091-5.
16. Lopez S, Lopez I, Romero P, Mendez E, Soberon X, Arias F., Rotavirus YM gene 4: analysis of its deduced amino acid sequence and prediction of the secondary structure of the VP4 protein. *J Virol* 199; 65:3738-45.
17. Cohen, J., A. Charpilienne, S. Chilmonczyk, and M. K. Estes. Nucleotide sequence of bovine Rotavirus gene 1 and expression of the gene product in baculovirus. *Virology* 1989; 171:131-40.
18. Fuentes e, Lopez M, Arias c. . Mapping the hemagglutination domain of rotaviruses. *J Virol* 1995; 69:2629-32.
19. Mansell, E, Ramig R, Patton J.. Temperature-sensitive lesions in the capsid proteins of the Rotavirus mutants tsF and tsG that affect virion assembly. *Virology* 1994; 204:69-81.
20. Kapikian, A., Chanock R, Fields D, et als. Rotaviruses *Virology* 2000; 2: 1787-1833.
21. Lopez, S, Lopez P, Romero E, Mendez, X Soberon, Arias C.. Rotavirus YM gene 4: analysis of its deduced amino acid sequence and prediction of the secondary structure of the VP4 protein. *J Virol* 1991; 65:3738-45.
22. Mendez, E., C. F. Arias, and S. Lopez Interactions between the two surface proteins of Rotavirus may alter the receptor-binding specificity of the virus. *J Virol* 1996; 70:1218-22.
23. Pan American Health Organization, Family and community Health Area, Immunization Unit .Regional Meeting on the Implementation of Rotavirus Epidemiological Surveillance: Generating Information for decision-making. Washington: PAHO; 2003.
24. O'Ryang M. Vacunas antirotavirus: al fin una realidad. *Rev Chil Infect* 2005;22:345-54.
25. Bass E, Pappano D, Humiston S. Rotavirus *Pediatr in Rev* 2007;28:183-91.
26. Mohan P, Haque K. Inmunoglobulina oral para el tratamiento de la infección por rotavirus en neonatos de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
27. Romero C, Mamani N, Alvorsen K, Iñiguez V. Enfermedades diarreicas agudas asociadas a rotavirus. *Rev Soc Bol Ped* 2005; 44:75-82.
28. Tamayo L. Enfermedad Diarreica En: Aranda E, Diaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, y cols, 3ª ed. Texto de la Cátedra de Pediatría – UMSA 2007;.p. 208-23.
29. Ramig R. Genetics of the Rotaviruses. *Annu Rev Microbiol* 1997; 51: 225-55.
30. Salim A., Philips A. et al. Sequential changes in small intestinal structure and function during rotavirus infection in neonatal rats. *Gut* 1995; 36: 231-8.
31. Mirazimi A. Nilsson, M., Svensson L. The Molecular chaperone Calnexin interacts with the NSP4 enterotoxin of rotavirus in Vivo and in vitro. *J. Virol.* 1998; 72: 8705- 09.
32. Newton K., Meyer J. Rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 alters plasma membrane permeability in mammalian cells. *J. Virol* 1997; 71: 9458-65.
33. Ward RL, Bernstein DL, 1994. *J Infect Dis* 169:900-4
34. Bernstein et al, 1991. *J Infect Dis* 164:277-83
35. Velaquez FR et al, 1996. *New Eng J Med* 335:1022-8

36. Velaquez FR et al, 2000. J Infect Dis 182:1602-9
37. Sulbarán M, Maldonado A, Rojas Y, Características clínicas de la gastroenteritis por rotavirus y su asociación con distintos electroferotipos: En Kasma 2002; 30 (2); 126-136.
38. Rossignol J, Abu-Zrkry M, Huseim A, Santero M. Efecto of nitazoxanida for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo- controlled trial. The Lancet BO.10.10.10/S0140-67636 (06)68852-1. 0613/06/2006 www.intramed.net.
39. Hjelt K, Grauballe PC, Nielsen OH et al. Rotavirus antibodies in the mother and her breast – fed infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr 985 June ; 4(3):414
40. Newburg DS, Peterson JA, Palacios GM et al. Role of human- milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. Lancet 1998 Apr.; 351 (9110):1160-4.
41. Mota F, Gutierrez C, Villa S, Calva J, y cols. Pronóstico de la diarrea por rotavirus. Salud Pública de México 2001; 43:524-8.
42. Ansari S, Sattar S, Springthorpe S, Wells G. Tostowaryk W. In vivo protocol for testing efficacy of hand-washing agents against viruses and bacteria: experiments with rotavirus and *Escherichia coli*. Appl Environ Microbiol 1989; 55: 3113-8.
43. Delpiano L. Rotavirus y Vacunas en: XV Curso de Extensión en Pediatría Complejo Hospitalario San Borja Arriarán. Septiembre 2006.
44. Rotavirus Vaccine Program. Rotavirus facts. Available from: <http://www.rotavirusvaccine.org> (accessed January 2006)
45. 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
46. Matias N, Rodriguez R, Gomez D, Hurtado CA ¿Por qué una vacuna contra rotavirus? revista mexicana de puericultura y pediatría; 13:74. 35-46.2005
47. Vesikari T, Matson D, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, et al. Seguridad y eficacia de una vacuna antirrotavírica reagrupada humano–bovina (WC3) pentavalente. N Engl J Med 2006; 354:23-33.
48. Rossignol J-F, Abu-Zekry M, Hussein A, Santoro MG. Efecto of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebocontrolled trial. Lancet 2006; 368: 124–29.