
EDUCACION MEDICA CONTINUA

Vacuna frente a rotavirus

Rotavirus vaccine

Drs.: Indhira Alparo Herrera*, Nelson Ramirez Rodriguez**

Introducción

La diarrea de origen viral corresponde aproximadamente al 40% de todos los casos de diarrea infantil infecciosa en países en desarrollo.

La distribución mundial del rotavirus demuestra que este es uno de los patógenos de mayor importancia; debido además a la alta frecuencia de deshidratación grave que provoca. Este virus es responsable de 450.000 a 700.000 muertes por año y 2 millones e hospitalizaciones en países en desarrollo¹.

Infecta prácticamente a todos los niños menores de 5 años, aunque el principal pico de enfermedad aparece entre los 3 meses a los 2 años de edad, de estos 15-20% requieren asistencia médica, 1-3% se hospitalizan, considerándose cada año 114 millones de episodios de diarrea por este agente con necesidad solo de cuidado domiciliario, 24 millones con necesidad de consulta médica y 2.4 millones con necesidad de hospitalización².

El *rotavirus* pertenece a la familia Reoviridae, siendo identificado en las heces en un 35-50% en niños internados por gastroenteritis aguda en países en desarrollo y en un 10-40% en países desarrollados³.

En climas templados el pico de gastroenteritis por rotavirus se observa en el invierno; en regiones tropicales existe mucha variación a este respecto.

El alto número de partículas eliminadas por las heces y la necesidad de pocas partículas para iniciar la infección es lo que justifica su alto grado de contagio a pesar de la mejoría en medidas higiénico dietéticas. Se sabe que la primera infección es frecuentemente la más grave y que infecciones leves posteriores actuarían como protección contra cuadros que podrían llegar a deshidrataciones severas.

El periodo de incubación es de 48-72 horas, este virus puede permanecer estable en el medio ambiente diseminándose como aerosol.

El cuadro clínico clásico se inicia generalmente con vómitos, posteriormente deposiciones líquidas, sin embargo pueden no ocurrir siendo el único síntoma los vómitos, la fiebre es común pero no es constante. La duración de la diarrea tiene un amplio rango de permanencia desde los 5 días hasta más de 3 semanas, considerándose en este último caso causante de diarrea persistente.

Guías de la Organización Mundial de la Salud para la vacuna contra rotavirus

El gran impacto social y económico y la elevada morbi-mortalidad justificaron para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la implementación de una vacuna contra rotavirus especialmente en países de América Latina⁴.

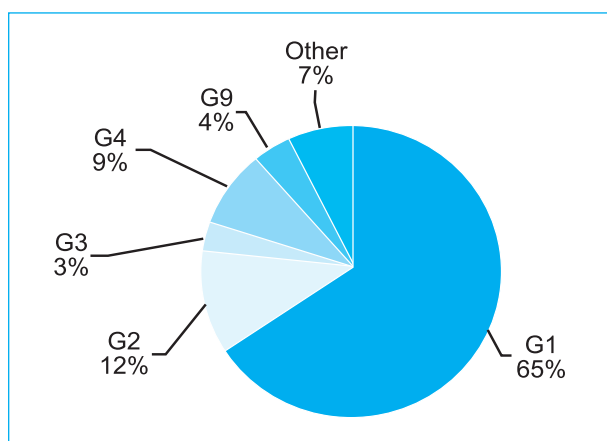
* Pediatra-Gastroenteróloga del Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uriá"

** Pediatra- Gastroenterólogo. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uriá"

La prevención de la diarrea aguda es aún uno de los principales objetivos en el campo de la salud pública; por lo tanto el objetivo principal de la vacuna contra rotavirus es minimizar la severidad de los cuadros de gastroenteritis⁵.

La inmunidad natural del huésped esta dirigida específicamente a proteínas de la cápside viral P y G, la proteína P1 es responsable de $\frac{3}{4}$ partes de casos de gastroenteritis por rotavirus asociada a la proteína G, de las que existen aproximadamente 15 tipos. Sin embargo G1 a G4 y recientemente G9 explican más del 90% de casos, datos importantes para comprender la importancia de estos para la inducción de respuesta inmunitaria⁹, ver figura # 1.

Figura # 1. Prevalencia de serotipos G en el mundo*.



Modificado de referencia 9.

En la década de los 90 se desarrollaron varias vacunas, la primera se comercializó en Estados Unidos en 1998, se trataba de una vacuna oral que contenía cepas resortantes procedentes del mono Rhesus que contenían 4 cepas distintas (G1, G2, G3, G4)³.

La gran efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad, la disminución de internaciones y los beneficios sociales y económicos; hicieron que la ACIP (Advisory Comité on Immunizations Practices) y el CDC (Centres for Disease Control and Prevention) incluyan esta vacuna en el calendario de vacunación de ese país, sin embargo meses des-

pués fue retirada por la posible asociación con el incremento de casos de invaginación intestinal (1 caso por cada 10.000 vacunados).

De ahí la controversia para su inclusión considerando riesgo - beneficio en países en desarrollo.

La suspensión en 1999 de la primera vacuna retrasó el progreso hacia una vacuna eficaz y segura contra rotavirus. Por tanto en los últimos años la OMS, la Alianza Global para Vacunas e Inmunizaciones (GAVI) y el Programa para Tecnología Apropriada par la salud (PATH), entre otras agencias internacionales; consideraron el desarrollo e introducción de esta vacuna como objetivo prioritario, acelerando la disponibilidad de vacunas económicas y accesibles para países en desarrollo.

Las primeras vacunas se desarrollaron bajo el modelo jennერიано y utilizaron cepas de rotavirus animales, atenuadas, cuyo crecimiento en intestino es más fácil en relación a las humanas. Luego se realizaron estudios con vacuna de rotavirus bovina, monovalente y oral (RIT 4237), con escasa respuesta en países en desarrollo.

Posteriormente se realizaron estudios con vacunas monovalentes de mono *Rhesus* y humano (M37) con virus atenuado, con gran variabilidad en resultados. Más tarde se desarrolló la segunda generación de vacunas frente a rotavirus, las llamadas resortantes o recombinantes, basadas en el carácter segmentario de rotavirus y cuyo objetivo era la protección contra las cepas mas frecuentes del virus G1, G2, G3, G4. Se realizaron cultivos mixtos celulares con cepas de rotavirus humanos y animales obteniéndose cepas con RNA reordenado, se escogieron como cepas vacunales aquellas que expresaban el segmento codificador de la proteína VP7. La primera vacuna recombinante desarrollada fue la de rotavirus resortante *reshus*-humano tetravalente (RotaShield) que incluía tres cepas reordenadas genéticamente entre rotavirus del mono *rhesus* y *rotavirus* humano estas correspondían a los serotipos G1, G2, G4 y una cepa de rotavirus del mono *rhesus* antihigiénicamente similar al serotipo G humano. Cuadro # 1.

Cuadro # 1. Tipos de vacunas orales desarrolladas*

TIPO DE VACUNA	LABORATORIO	COMPOSICIÓN	FASE DE DESARROLLO
RECOMBINANTE			
-Rotavirus humano simio.	Wyeth Ayerst RotaShield*	Tetravalente Humano simio G1-G4	Comercializada 1998 Suspendida 1999
-Rotavirus humano bovino (pentavalente)	Merk RotaTeq*	G1 x WC3 G2 x WC3 G3 x WC3 G4 x WC3 P/8/ x WC3	Comercializada y aprobada en EEUU.
-Rotavirus humano bovino (cuadrivalente)	NIH (EE.UU)	G1x UK G2x UK G3x UK G4x UK	Fase II
MONOVALENTE			
Rotavirus humanos RIX 4414	GlaxoSmithKline Rotarix	G1 P/8/	Comercializada y aprobada en EEUU y Latinoamérica.
Rotavirus neonatales 116 E (India) 1321 (India) RV3 (Australia)	Bharat Biotech Bharat Biotech Universidad de Melbourne	G 9 P/11/ G 10 P/11/ G 3 P/6/	Fase I Fase I Fase II
Rotavirus de cordero LLR	Lanzhou Institute of biomedical products	G10 P/12/	Comercializada solo en China desde el 2000

*Modificado de referencia 5.

Dos grandes compañías farmacéuticas desarrollaron entonces vacunas orales contra rotavirus: Merck y Glaxo Smith Kline. Las mismas difieren en el diseño de estudio, cepas incluidas y formulación; sin embargo los resultados son muy similares.

Merck desarrolló la vacuna Rotateq*, que contiene una cepa bovina (WC3) atenuada para el hombre con 5 serotipos resortantes humano-bovinos, esta cepa no se desarrolla adecuadamente en el intestino humano por lo que se elimina poco por heces y requiere 3 dosis.

Se puede administrar junto a las vacunas del calendario habitual, aunque la administración simultánea con la vacuna oral antipolio no ha sido estudiada aún por lo que se recomienda un intervalo de por lo menos dos semanas entre ambas, no existen

tampoco estudios de compatibilidad con la vacuna antipertusis. Esta vacuna ha sido aprobada en Estados Unidos y en La Unión Europea desde junio del 2006.

Glaxo Smith Kline (GSK) desarrolló la vacuna Rotarix*, esta es una vacuna humana monovalente derivada de la cepa más común en humanos (G1P/8/) atenuada y que requiere solo dos dosis, esta cepa se replica bien en intestino y se elimina en mas del 50% de los vacunados por heces, ofreciendo protección cruzada frente a la mayoría de serotipos circulantes. Ver cuadro # 2.

Se puede administrar con las vacunas habituales del calendario, sin embargo la co-administración con la vacuna oral antipolio podría disminuir la respuesta inmunitaria.

Ambos laboratorios realizaron ensayos clínicos con más de 60.000 niños, pero con clasificaciones distintas para determinar la gravedad de la enfermedad, los que explica la diferencia en la eficacia 98% contra 85%, respectivamente. Ambos ensayos demostraron la inexistencia de efectos colaterales tales como invaginación intestinal, sin embargo este punto se continúa vigilando en pacientes vacunados.

En general se recomienda la primera dosis no antes de las 6 semanas o después de las 12 semanas de vida, 4 semanas como intervalo mínimo para cada dosis de la vacuna y no mas de 36 semanas para la ultima dosis, además está totalmente contraindicada en niños con antecedentes de intussuscepción intestinal previa.⁴

Cuadro # 2. Diferencias entre Rotateq* y Rotarix*

VACUNA	ROTATEQ	ROTARIX
Tipo	Pentavalente humana bovina resortante	Monovalente humana
Cadena	WC 3	RIX 4414
Serotipo	G1, G2, G3, G4. P/8/	GIP/8/
Ruta	Oral	Oral
Pauta/intervalo	4-10 semanas entre dosis	4-8 semanas entre dosis
Número de dosis	Tres 1ª dosis: 6-12 sem de edad 2ª y 3ª dosis: Intervalo 4 a 10 semanas 3ª dosis: Edad máxima 32 sem	Dos 1ª dosis: 6-12 sem de edad 2ª dosis pasadas 4 semanas Edad máxima 24 semanas
Funcionamiento de la vacuna	No replica en intestino, requiere más dosis, poca protección cruzada	Se replica en intestino con protección cruzada frente a otros serotipos, 50% protegidos en la 1ª dosis
Estado socio-económico de la población	Alto	Medio-bajo
Número de pacientes	68.038	63.225
Reducción de hospitalización por rotavirus	Hospitalización 95.8% IC 95% 90.5-92.8%	Hospitalización 85% IC 95% 69.6-93.5%
Reduccion de hospitalizacion por Gastroenteritis de otra etiologia	58.9% IC 95% 51.7-65%	42% IC 95% 29-53
Reduccion de hospitalizacion por rotavirus con Gastroenteritis grave	98% IC 95% 88.3-100%	84.8% IC 95% 71.1-92.7%
Contraindicación	Historia previa de invaginación intestinal Malformación Intestinal Lactante con infección asintomática de VIH Inmunodeprimidos	Historia previa de invaginación intestinal Malformación Intestinal Lactante con infección asintoática de VIH Inmunodeprimidos
Vacunación de contactos de inmunodeprimidos	Precaución	Precaución
Presentación	Liofilizado para reconstitución con buffer	Líquida con buffer

*Modificado de referencias 5,8.

Permanece aún pendiente considerar la posibilidad de invaginación intestinal en pacientes mayores de 6 meses ya que los estudios y la recomendación actual es vacunación antes de los 6 meses. La diferencia de respuesta al influjo viral con lactancia materna exclusiva, la co-administración con otras vacunas incluidas en el calendario vacunal actual, el paso de anticuerpos de la madre al niño vía transplacentaria o por lactancia materna y la respuesta en pacientes inmunodeprimidos o desnutridos.

Nuevas vacunas

Existe otra vacuna cuadrivalente, desarrollada en los Estados Unidos, que incluye la cepa bovina UK y cuatro cepas de rotavirus recombinantes humanos bovinos, específicos para los tipos: G1, G2, G3, G4.

Se están modificando además las actuales vacunas pentavalentes para alcanzar otros serotipos, por ejemplo la vacuna pentavalente desarrollada por Merck para serotipos G1, G2, G3, G4 y G9, probada ya en tres estudios en Europa con buena respuesta⁹.

Actualmente se encuentra también en estudio una vacuna hexavalente, con cepas de rotavirus huma-

no-bovino con especificidad G9 y G8, con indicación de administración precoz de 0 a las 4 semanas de la primera dosis que aparentemente disminuiría el riesgo de invaginación⁶.

Se han utilizado también cepas neonatales, basándose en infecciones asintomáticas en recién nacidos, estas son naturalmente menos virulentas. Se estudian al momento tres cepas Fase I – II, desarrolladas en la India con cepas recombinantes bovino-humanas al igual que en Australia⁷.

En la China se utiliza desde el año 2000 la vacuna contra rotavirus proveniente de cepas de cordero, atenuadas y comercializadas solo en ese país, siendo segura con 61% de respuesta de anticuerpos neutralizantes en los niños vacunados⁷.

En países desarrollados se han planteado varias modificaciones a las vacunas actualmente estudiadas, en cuanto a la vía de administración que podría ser intranasal y encapsulación de partículas víricas. Vacunas sin RNA viral, o con ADN plasmídico para codificar proteínas víricas específicas, sin embargo el costo de estas sería limitante para países en vías de desarrollo. Ver cuadro # 3.

Cuadro # 3. Desarrollo de nuevas vacunas

Vacuna	Tipo	Productor	Observaciones
Rotateq	Reordenada, multivalente, bovina humana	MSD, EUA Fase III completa	Licenciada en 2006
Rotarix	Monovalente humana	Glaxo Smith Kline Bélgica Fase III completa	Licenciada en varios países
UK	Reordenada, multivalente, bovina humana	NIH, India, Brasil Fase II	
RV3	Monovalente humana neonatal	Universidad de Biofarmacia Melbourne, Indonesia Fase II	Baja inmunogenicidad
116E 1321	Reordenada monovalente bovina-humana-neonatal	Bharat Biotech India-EUA Fase I	
Partículas virales	Combinación de proteínas estructurales del virus	Colegio de Medicina Baylor EUA (desarrollo preclínico)	Resultados prometedores en modelos animales
ADN	Basada en genes para proteínas estructurales	Escuela de Medicina Massachussets, EUA (desarrollo preclínico)	Resultados prometedores en modelos animales

Modificado de referencia 10.

Referencias

1. Simpson E, Wittet Scott, Bonilla J, Gamazina K, Cooley L, Winkler JL. Use of formative research in developing a knowledge translation approach to rotavirus vaccine introduction in developing countries. *BMC Public Health* 2007;7:281.
2. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. **Rotavirus** vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-32.
3. Finberg L. Dehydration in infancy and childhood. *Pediatrics in Review* 2002;23:277-81.
4. Akerman LK. Update on Immunizations in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2008;77:1561-8.
5. Riechmann ER. Vacunación frente a rotavirus. *Bol Pediatr* 2006;46:185-91.
6. Kapikian AZ, Simonsen L, Verikari T, Hocino Y, Morrens DM, Chanock RM, et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* 2005;192:S22-9.
7. Bresee J, Parashar UD, Widdowson MC, Gentsch JR, SteeleD, et al. Update on rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:947-52.
8. Giménez F, Martínón F, Bernaola E, Baca M, De Juan Martín F, et al. An. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *Pediatr (Barc)* 2006;64:573-7.
9. Reisenger Ks, Block SL. Characteristics of an ideal Rotavirus vaccine. *Clin Pediatr* 2008;47:555-63.
10. Kang G. Rotavirus vaccines. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:252-7.