

Vacunación contra el rotavirus: reflexiones desde Atención Primaria

Rotabirusen aurkako txertaketa: Lehen Mailatik hausnarketak

L. Uribe-Echebarría Díaz

Pediatría. Centro de Salud Abetxuko.
Vitoria-Gasteiz

Correspondencia: Luis Uribe-Echebarría Díaz . Pediatría. Centro de Salud Abetxuko. Vitoria-Gasteiz
E-mail: luribee@terra.es

RESUMEN

La reciente comercialización de dos vacunas contra el rotavirus ha reactivado el interés por una infección conocida desde hace varias décadas y que constituye un verdadero problema de salud pública. Se ofrecen aquí, de forma resumida, datos sobre la epidemiología y la etiopatogenia de la infección por rotavirus, un resumen de las dos vacunas actualmente disponibles y unos breves apuntes acerca de los cambios que estas vacunas pueden traer en el futuro.

LABURPENA

Duela gutxiko Rotabirusen aurkako bi txertoen komertzializazioak, aspaldidanik eza-gun infekzio bati buruzko (eta Osasun Publiko arazo larria gainera) jakiteko gogo berpiztu du. Hemen dituzue, nahiko laburturik, Rotabirusen infekzioaren datu epidemiologiko eta etiopatogenikoak, bi txerto merkaturatuen laburpena eta ohar batzuk etorkizunerako txertoek eragindako aldaketei buruz

INTRODUCCIÓN

El rotavirus (RV) fue descrito por primera vez hace más de 30 años⁽¹⁾. A pesar de ser un reconocido agente causal de diarrea en el niño pequeño⁽²⁾, durante años se ha mantenido en un segundo plano. En los últimos tiempos, tras la esperanza y posterior desilusión que supuso a finales de los años 90 del pasado siglo, la comercialización y rápida retirada de la vacuna Rotashield, se han acumulado y sistematizado amplias evidencias sobre el peso de la enfermedad en todo el mundo⁽³⁾, a la vez que los estudios precomercialización de las dos nuevas vacunas han supuesto un gran paso adelante en la búsqueda de mayor seguridad y rigor en las investigaciones^(4,5).

En este trabajo repasaremos, de forma rápida, algunos datos bien contrastados que muestran la importancia de la infección por

RV, tanto en los países en desarrollo como en nuestro medio. Pasaremos a continuación sobre la estructura del virus y su comportamiento, para seguir con un resumen de la historia reciente y la situación actual de la vacunación contra el RV. Finalmente, se apuntan varias de las “tareas pendientes” que numerosos expertos plantean sobre el tema, para acabar con unas breves reflexiones sobre la implantación de la vacuna en nuestro medio. No entraremos, en cambio, en aspectos concretos de la clínica, o la terapia de rehidratación, ni hablaremos de la infección nosocomial ni en detalles concretos sobre posología y cronología de la vacuna.

EL ROTAVIRUS.

CONOCIDO Y OLVIDADO

El descubrimiento del RV en 1973⁽¹⁾ casi supuso un alivio: en una época en que, según el grado de desarrollo, había que lidiar con el cólera y la disentería amebiana, o con la *Shigella* y *Salmonella*, o unos años más tarde con el *Campylobacter*, la identificación del RV en heces resultaba casi un “diagnóstico de tranquilidad”, porque:

- No dejaba portadores crónicos (*Salmonella*).
- No producía pérdidas masivas de iones (*V. cholerae*).
- No originaba espectaculares sangrados en heces (*Shigella* o *Campylobacter*).
- Y como no existía (ni existe) un remedio específico, “no había que darle tratamiento”.

Sin embargo, a lo largo de estos 34 años se han seguido acumulando datos que confirman la **gravedad** de la infección por RV. No solo no es tan inocente como quisimos ver inicialmente, sino que desde hace años está reconocido como el agente etiológico individual que más muertes por diarrea produce⁽⁶⁾. De hecho, entre las causas de

1973	Descubrimiento del RV (R. Bishop)
1985	La vacuna contra RV, prioridad (OMS)
1996	Descripción del comportamiento del RV (R. Velásquez)
1998-1999	Rotashield, comercialización y retirada
2006	Rotarix y Rotateq

Figura 1. Fechas en la historia del rotavirus.

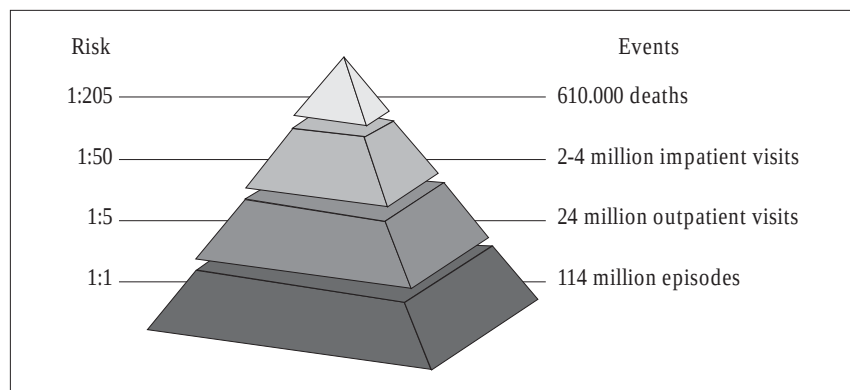


Figura 2. Carga asistencial de la enfermedad por rotavirus.

mortalidad en menores de cinco años sólo es superado por el paludismo, teniendo hoy en día el dudoso honor de matar más niños que el mismísimo sarampión^(7,8).

Es verdad que la gran mayoría de estas muertes ocurren en los países en desarrollo, pero es igualmente cierto que, **en cualquier lugar** del mapa, independientemente de los niveles de saneamiento y riqueza, el RV es la primera causa de diarrea y hospitalización por ella en los menores de cinco años, generando un considerable coste tanto al sistema sanitario como a la sociedad^(3,9).

A pesar de las cifras tan apabullantes que mencionaré enseguida, la mayoría de los expertos coinciden en que la primera traba en la lucha frente a este importante problema de salud pública es la mezcla de **desconocimiento e infravaloración** entre el personal sanitario y especialmente entre quienes tienen que tomar las decisiones en materia de sanidad⁽¹⁰⁾.

De manera esquemática, la historia del RV se podría resumir en cinco fechas como muestra la (Fig. 1).

EL RV, ¿UN PROBLEMA LEVE?

Observando un momento los datos de mortalidad infantil a nivel mundial, sobre unos 620 millones de niños menores de cinco años, en los últimos años, entre 2000 y 2003 fallecieron anualmente 10,6 millones⁽¹⁵⁾.

De ellos, el 55% murieron por cuatro causas: neumonía (19%), diarrea (18%—casi la tercera parte a causa del RV—), paludismo (8%) y sepsis y neumonía neonatal (10%).

Si añadimos la prematuridad y sus complicaciones (10%) y la asfixia perinatal (8%), solo seis entidades determinan 3/4 de las muertes por debajo de cinco años.

Desde luego, no hay que olvidar que la **desnutrición** aparece como causa subyacente en el 53% de los casos.

En este contexto,

- Estrategias intensivas de vacunación en sólo seis años redujeron las muertes por sarampión en más del 60% (de 871.000 muertes en 1999 a 354.000 en 2005)⁽⁸⁾.
- Con las mejoras en el suministro de agua, la mortalidad global por dia-

rrrea bajó en 18 años en más del 50% (4,6 millones en 1982 frente a 2,1 en 2000)⁽³⁾.

Pero mientras esto ocurría, las hospitalizaciones por RV subían del 22% en el período 1986-1999 al 39% entre 2000 y 2004 pasando las estimaciones de fallecimientos por RV de 440.000 en el 1^{er} período a 610.000 en los últimos años⁽⁷⁾.

EL RV, ¿UN PROBLEMA SOLO EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO?

La mortalidad por RV en los países pobres es abrumadora, y viene de la mano de dos compañeros inseparables, **pobreza y hambre**^(3,15). En nuestro mundo desarrollado las muertes por RV son una rareza, pero sigue siendo una causa importante de enfermedad e ingreso hospitalario, generando preocupación, molestias y gastos a las familias y sobrecarga de trabajo y gastos extra al sistema sanitario. Su coincidencia cada año con los picos del virus de la gripe y el VRS completa aún más las cosas⁽¹⁶⁾.

El modelo *pirámide o iceberg* ha demostrado ser válido para todos los países, y solo va a variar el vértice, la mortalidad^(3,17-19).

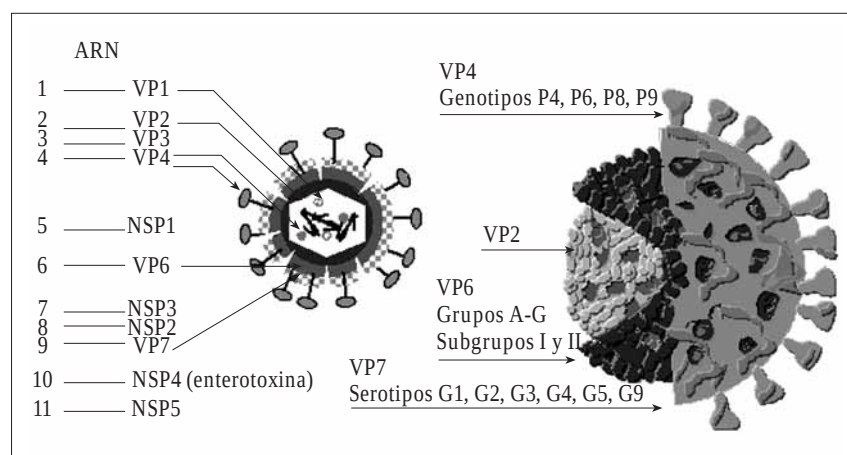
Así pues, de unos 620 millones de niños menores de cinco años que hay en la tierra, cada año unos 110 millones sufrirán diarrea por RV (1/5), unos 25 millones requerirán asistencia sanitaria (1/5), unos dos millones ingresarán (1/10) y más de 600.000 morirán (1/4, o lo que es lo mismo 1/180 casos de diarrea por RV y más de 1/1.000 niños de menos de cinco años anualmente⁽⁷⁾ (Fig. 2).

Como acabo de decir, salvo el vértice, que variará según las zonas, desde un muerto por cada 100 diarreas por RV hasta menos de 1 por cada 100.000 casos, el resto de la pirámide se mantiene constante: padecerán diarrea por RV cada año entre 1/5

TABLA I. ESTIMACIÓN DE LA REPERCUSIÓN ANUAL DE LA ENFERMEDAD POR ROTAVIRUS EN MENORES DE 5 AÑOS EN NUESTRO PAÍS

	1994	1999-2000	Según datos europeos
Fallecimientos	0-4	0-3	
Hospitalizaciones	4.239	2.282	7.524
(tasa de hospitalización)	(2,5/1.000)	(1/1.000)	(3,7/1.000)
Consultas médicas	42.390	22.820	60.193
Episodios solo con atención en domicilio	169.560	91.280	240.772
	(Visser, 1999)	(Gil, 2004)	(Soriano-Gabarró, 2006)

Número total de casos al año. (Modificado de Román 2006).

**Figura 3. Estructura del rotavirus.**

y 1/10 de los menores de cinco años, de ellos entre 1/4 y 1/7 acudirán al sistema sanitario y de los que acuden entre 1/4 y 1/8 ingresarán en el Hospital⁽³⁾ (Tabla I).

ESTRUCTURA DEL ROTAVIRUS

El RV es un virus de la familia *Reoviridae*, en la que se incluyen varios géneros, como los *Coltivirus*, de interés en veterinaria.

Recibió el nombre por su aspecto de rueda (en latín "rota") al microscopio electrónico, aunque en realidad su estructura es icosaédrica, casi esférica⁽²⁰⁾.

Tiene un diámetro de unos 70-75 nm, similar al virus de la gripe o al adenovi-

rus, el triple que el virus de la hepatitis A o los rinovirus, 10 veces menor que un estreptococo o la centésima parte de un hematíe⁽⁹⁾.

No presenta envoltura lipídica. Así que consta solo de material genético y proteínas. El material genético es ARN de doble cadena dividido en 11 fragmentos que codifican 6 proteínas estructurales (VP) y 6 no estructurales (NSP)⁽²¹⁾ (Fig. 3).

El núcleo central o nucleocápside lo forman los fragmentos de ARN junto con pequeñas cantidades de VP1 y 3, todo ello encerrado por la VP2. La capa o cápside intermedia la forma la VP6, que es la proteína mayoritaria, y la cápside externa la VP7, con la VP4 formando salientes o espículas sobre ella.

Como curiosidad, mencionar que la VP5 no existe en el virus: en realidad las llamadas VP5 y 8 son los fragmentos que resultan del desdoblamiento de la VP4 por la acción de la tripsina intestinal u otras proteasas.

Igualmente, durante un tiempo se pensó que cada fragmento de ARN codificaba una sola proteína, y se hablaba de 11, 6 VP (VP1,2,3,4,6 y 7) y 5 NSP (NSP1,2,3,4 y 5), pero hace unos años se comprobó que uno de los fragmentos de ARN codifica 2 proteínas (NSP5 y 6), que aparecen casi juntas en las bandas de electroforesis⁽²¹⁾.

Aunque la NSP4 es relevante, por tratarse de una enterotoxina que actúa desde las primeras fases de la colonización intestinal, no mencionaré al resto de proteínas no estructurales. Las que verdaderamente nos interesan son las proteínas estructurales o VP6,7 y 4^(21,22).

La VP 6 es el antígeno de grupo, que genera anticuerpos que permiten la identificación del RV como tal. Se han descrito siete grupos (de A a G) y varios subgrupos aunque los humanos nos infectamos casi exclusivamente por el grupo A y rara vez por B o C.

Las proteínas VP7 y 4 de la cápside externa son fundamentales para el ataque a las células del intestino y en el desencadenamiento de la respuesta inmune, pues generan anticuerpos neutralizantes tipo Ig G, así como Ig A sérica y sobre todo Ig A en la mucosa intestinal⁽²²⁾.

El tipado de estas dos proteínas ha dado lugar a una **nomenclatura** similar a la del virus de la gripe: si en este la identificación de hemaglutinina y neuraminidasa permite su tipado como H1N1, H5N1..., en lo que se refiere al RV la VP7 es una glicoproteína y la VP4 es sensible a las proteasas, por lo que hablamos de serotipos G-P⁽²³⁾.

La determinación de la VP7 o proteína G por técnicas serológicas o serotipado (EIA, látex) es práctica y sin problemas,

aunque últimamente se va recurriendo cada vez más a las técnicas de biología molecular (PCR-RT) (genotipado). De todas formas, serotipo y genotipo G son coincidentes, por lo que se puede hablar de G⁽¹⁾ (serotipo) o G[1] (genotipo) indistintamente⁽⁶⁾.

En el caso de la VP4 o proteína P, el genotipado ha superado al serotipado y los 11 genotipos descritos en humanos no se corresponden exactamente con los serotipos descritos previamente. Así, hablamos de P[8] para referirnos al “antiguo” P (1A) y P[4] para el P (1B)⁽⁶⁾.

Se han descrito 42 combinaciones GP, aunque las más frecuentes con gran diferencia son G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8].

Ya hemos dicho que las VP 7 y 4 o Proteínas G y P son fundamentales en la génesis de la respuesta del sistema inmunitario frente a la infección^(9,22,23). Por eso mismo, se ha comprobado que son el punto clave en el desarrollo de las vacunas ante RV, como veremos enseguida.

ROTAVIRUS-COMPORTAMIENTO

Como en cualquier gastroenteritis, la clínica puede incluir diarrea, vómitos y fiebre; pero en el caso del RV, los vómitos son especialmente relevantes, lo que dificulta la terapia de rehidratación oral (TRO)⁽⁹⁾.

El período de incubación es breve, 1 a 3 días, y el cuadro clínico se prolonga normalmente entre 3 y 8 días⁽⁹⁾. El contagio es posible desde antes de empezar la clínica hasta varios días después de la curación. La contagiosidad es muy alta, porque el virus se elimina masivamente por las heces, y con solo 10.000 partículas virales se puede producir una nueva infección⁽⁶⁾. En los países de clima templado, como el nuestro, la agrupación de casos se produce, fundamentalmente, en invier-

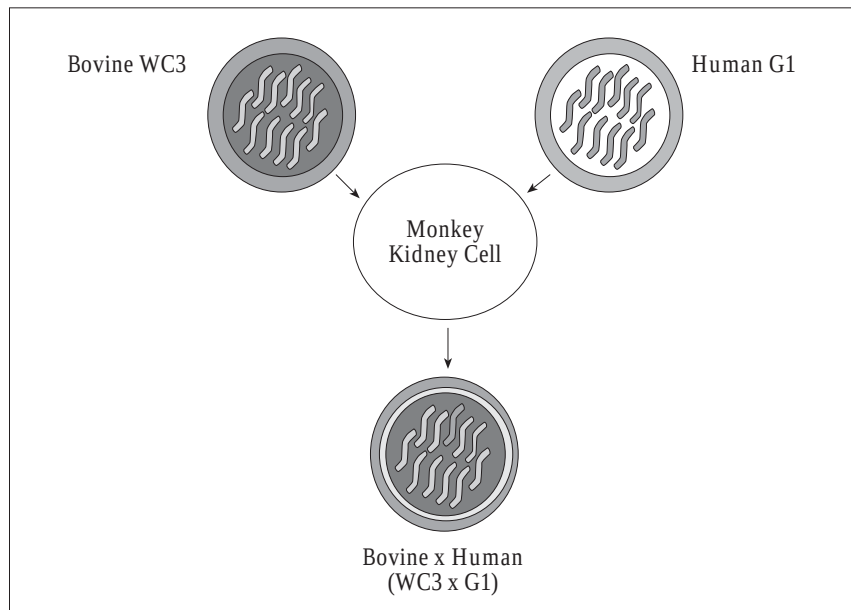


Figura 4. Fenómeno de reordenamiento.

no^(16,22), coincidiendo con los brotes de la gripe y VRS.

Aunque sigue habiendo dudas sobre la posibilidad de transmisión por vía respiratoria, es incuestionable que el mecanismo básico es la transmisión fecal-oral directa, el virus en heces contamina objetos y superficies y puede mantenerse activo durante bastantes días^(9,24).

La clave del contagio es el paso persona a persona, por lo que el foco fundamental son los propios niños enfermos, seguidos por sus padres y cuidadores. En los casos ingresados, el personal sanitario es una pieza vital en su diseminación^(24,25). Las cifras de incidencia son similares en todo el mundo independientemente del clima y las condiciones higiénico-sanitarias, y hasta el presente el **lavado** de manos se ha demostrado como la única medida de control con una cierta eficacia, y lo cierto es que “nos lavamos poco las manos”^(26,27).

El comportamiento del RV está bien establecido, y no genera inmunidad permanente, como el virus de la varicela o el del sarampión; ni temporal, como el de la gripe; ni fugaz, como los rinovirus, sino que da lugar a lo que llamamos inmunidad pro-

gresiva: ataca sobre todo a niños entre tres meses y dos años, las primeras infecciones son las más graves, produciendo las infecciones sucesivas una protección cada vez más eficaz, de forma que es virtualmente imposible presentar cuadros de diarrea grave a partir del 2º episodio^(12,28).

El virus salvaje, en la primera infección genera inmunidad homotípica (contra el serotipo infectante), mientras que en las siguientes, que muchas veces son causadas por virus distintos, induce inmunidad heterotípica o de amplio espectro⁽¹²⁾.

El fenómeno del **reassortment** o reordenamiento significa que dos virus pueden intercambiarse material genético, variando pero no mutando, es decir, la coincidencia en la misma célula de virus G1P[8] y G2P[4] puede dar lugar a la aparición de cepas G1P[4] y G2P[8], pero no, por ejemplo a G1P[6] o G3P[4]⁽²⁹⁾ (Fig. 4).

Esta tendencia a la variación espontánea se traduce en un cambio frecuente en las cifras de incidencia de los distintos serotipos, pero por ahora no se han visto cambios en la gravedad de la enfermedad o en el comportamiento del virus⁽¹⁸⁾.

TABLA II. TASAS DE INFECCIÓN POR ROTAVIRUS EN ESPAÑA 1996-2006

G1	54%	(17-79,5)
G2	9%	(0-23)
G3	7%	(0-24)
G4	19%	(0-68)
G9	9%	(0-39,5)

1.598 muestras (Sánchez Fauquier. *A Emerg Infect Dis* 2006).

Si repasamos brevemente los serotipos prevalentes, a nivel mundial a lo largo de los últimos 20 años, hay cuatro serotipos claramente dominantes (G1, G3 y G4 P[8] y G2 P[4], que suponen aproximadamente el 90% del total, aunque con variaciones importantes entre países y de un año a otro. Así, por ejemplo, en Asia estos serotipos dominantes vienen a suponer el 65% del total, y en algunas zonas de África el 50%⁽³⁰⁾.

En España, en los últimos 10-12 años se ha ido viendo un progresivo descenso de G4P[8], paralelo al ascenso gradual de G1P[8], para caer ambos bruscamente en 2005 a expensas de G9 y G3 P[8]⁽³¹⁾ (Tabla II).

A pesar de los continuos cambios y de haberse descrito 42 combinaciones GP en humanos, lo cierto es que a lo largo de los últimos 20 años se mantienen como serotipos habituales G1, 3 y 4 P[8] y G2P[4], presentándose como serotipos emergentes G9P[8] y en menor medida G5, G8, G6 y otras combinaciones de G9^(18,30).

En un amplio informe a finales de 2002 la OMS⁽²⁵⁾ definió los puntos clave de la epidemiología del RV:

1. Prácticamente todos los niños se infectan con el RV en la primera infancia.
2. Las primeras infecciones si ocurren después de los tres meses, en general se acompañan de diarrea.
3. Las infecciones repetidas son asintomáticas o leves, es decir, generan inmunidad.

Vacunas contra el rotavirus: tipos

- Vacunas monovalentes, cepas animales
- Vacunas multivalentes, recombinación animal-humana
- Vacunas monovalentes, cepas humanas
- Otras

Figura 5. Líneas de investigación de vacunas.

4. La Incidencia de diarrea por RV es similar en todo el mundo. La mejora en el control de agua y alimentos da pocos resultados.

5. El ser humano es el reservorio principal, y la transmisión, por contacto directo, fecal-oral

No voy a tocar la infección nosocomial por RV, aunque los pediatras de las áreas de hospitalización de lactantes conocen de sobra la importancia en la prolongación de estancias y como causa de reingresos⁽³²⁾.

VACUNACIÓN CONTRA EL ROTAVIRUS

Hace ya años que se establecieron los pilares básicos en la lucha contra la diarrea infantil⁽³³⁾:

- Mejora en el saneamiento ambiental.
- Lavado de manos.
- Terapia de rehidratación oral (TRO).

En el caso del RV, la primera de estas tres medidas ha demostrado muy poco efecto, por lo que hace más de 20 años que fue sustituida como tercer apoyo del trípode por la búsqueda de una VACUNA efectiva contra la enfermedad⁽¹¹⁾.

Desde principios de los años 80 del pasado siglo se ha venido investigando básicamente en tres líneas⁽³⁴⁾ (Fig. 5):

- Vacunas monovalentes atenuadas con cepas de origen animal.
- Vacunas multivalentes atenuadas por recombinación de cepas animales-humanas.
- Vacunas monovalentes atenuadas, con cepas de origen humano.

1. Vacunas monovalentes atenuadas con cepas de origen animal (aproximación jenneriana, llamada así por su similitud con la vacuna de la viruela).

La primera vacuna contra el RV, la RIT 4237, de origen bovino, se desarrolló en 1982 y ofreció unos resultados prometedores en Europa, pero las pruebas en África resultaron decepcionantes, por lo que el fabricante (SK) la retiró en 1986^(34,35).

Sin embargo, este “fracaso” abrió el camino para todas las investigaciones posteriores en este campo.

2. Vacunas multivalentes, por recombinación animal-humana (*reassortment* inducido).

Partiendo de cepas animales, como en el caso de la inicial, RIT 4237, se les introducen genes que codifican las proteínas VP7 y 4 para los genotipos de RV humanos más frecuentes. De esta forma, se consigue capacidad antigénica sin aumentar la virulencia del virus vacunal, y en teoría se podrían hacer modificaciones “a la carta” en función de los cambios en los serotipos dominantes. De momento, hay que mencionar:

- **Rotashield**, vacuna tetravalente combinada, Rhesus-Humana (RRV-TV), que incluye el serotipo G3 del virus rhesus, junto con G1,2 y 4 de origen humano.

Con una protección del 50-60% frente al total de diarreas por RV y del 70-100% en el caso de formas graves, se aprobó en EE.UU. en 1998 y se incluyó en su calenda-

rio vacunal en agosto del mismo año^(13,35,36) y fue retirada a los 10 meses, al observarse su asociación con la invaginación intestinal. Aunque revisiones posteriores confirmaron esta asociación, se comprobó que el riesgo no era tan alto como se estimó inicialmente⁽¹⁴⁾.

Durante varios años, numerosos expertos insistieron en que, en los países pobres, los beneficios de la vacunación masiva superaban con creces y sin ninguna duda el hipotético aumento de casos de invaginación (no olvidemos que allí son miles y miles de niños los que mueren anualmente por culpa del RV), pero la vacuna no llegó a difundirse, porque el fabricante (Wyeth) suspendió la fabricación ante el rechazo generado⁽³⁶⁾.

Buscando el lado positivo de esta historia, a partir de estos hechos las exigencias en materia de seguridad se incrementaron notablemente, como hemos podido comprobar con las dos vacunas recientemente comercializadas^(4,5).

- **Rotateq** (Merck), vacuna pentavalente combinada, bovina-humana. Basada en la cepa bovina WC-3, se le incorporan los serotipos G1, 2, 3 y 4 y el genotipo P[8]⁽²³⁾. Los ensayos precomercialización, realizados fundamentalmente en EE.UU. y Finlandia, mostraron una eficacia del 74% frente al conjunto de diarreas por RV, y del 95-98% frente a las visitas a urgencias, hospitalizaciones y formas graves. Se logró también una reducción del 63% del total de ingresos por diarrea de cualquier etiología⁽⁵⁾. Para la valoración de la gravedad y de los criterios de ingreso utiliza la escala de Clark⁽³⁷⁾.

Los estudios previos a la comercialización incluyeron a más de 70.000 niños, evidenciando una buena tolerancia clínica, similar al placebo, sin encontrar aumento del riesgo de invaginación⁽⁵⁾.

La vacuna fue aprobada en EE.UU. a principios de 2006 e incluida en su calendario en verano del mismo año⁽¹⁷⁾. En Europa se aprobó a finales de 2006 y en España se comercializó a principios de este año, 2007⁽³⁸⁾. Se aplica por vía oral, en tres dosis.

3. Vacunas monovalentes atenuadas, con cepas de origen humano Rotarix® (Glaxo). A partir de la cepa humana atenuada 89-12, se desarrolló la cepa RIX 4414, que sigue expresando los mismos serotipos G1P[8]⁽³⁹⁾.

Su planteamiento teórico es: siguiendo el modelo de la infección natural, crear protección homotípica frente a G1P[8] con la primera dosis, para inducir inmunidad heterotípica global con la segunda⁽³⁹⁾.

Los estudios precomercialización, llevados a cabo básicamente en Europa y Centroamérica, sobre más de 63.000 lactantes, han sido muy alentadores, logrando una reducción de los ingresos por diarrea de cualquier etiología del 42%, con una protección frente a las gastroenteritis severas por RV o las hospitalizaciones por el mismo del 85%⁽⁴⁾. Para la valoración de la gravedad y de los criterios de ingreso utiliza una escala diferente, la de Vesikari⁽⁴⁰⁾.

Al igual que en el caso del Rotateq, ha mostrado un buen perfil de seguridad, sin indicios de asociación con la invaginación intestinal⁽⁴⁾.

Comercializada en Méjico en 2004 y en varios países de Centro y Suramérica entre 2005 y 2006, está disponible en España desde finales de 2006^(4,41).

Se aplica por vía oral en dos dosis.

Ahora mismo, con dos vacunas comercializadas y aplicándose de forma progresiva, y con estudios en marcha en África y Asia, es de esperar en los próximos dos años datos cada vez más consistentes y optimistas en la lucha contra el RV⁽⁴²⁾.

Por lo demás, se encuentran en estudio varias vacunas más, como una humana monovalente con cepa neonatal G3P[6], una recombinante humana-bovina G3P[7], recombinantes humanas-bovinas con varias cepas neonatales, ensayos con partículas virales, fragmentos de ARN...⁽³⁴⁾.

LA VACUNA DEL ROTAVIRUS: TAREAS PENDIENTES, DUDAS Y REFLEXIONES

La comunidad científica ha recibido con satisfacción y esperanza los últimos avances en la vacunación contra el RV, y de la calidad, rigor e interés de algunos trabajos es indicativo, por ejemplo, el premio al “Artículo del año 2006” concedido en enero 2007 por la revista *The Lancet* a dos trabajos sobre las vacunas antirrotavirus publicados en enero 2006 en su “rival” *The New England Journal of Medicine*⁽⁴³⁾.

De todas formas, los expertos han insistido en varias cuestiones que deben ser aclaradas de cara al futuro:

1. **Alto costo:** las nuevas vacunas, Rotarix y Rotateq, como muchas de las nuevas vacunas, son buenas pero caras, y esto puede suponer un problema importante en los países pobres, donde temas, como la financiación y el mantenimiento del suministro de vacunas serán cruciales^(29,42). En nuestro “mundo desarrollado”, las discusiones sobre el coste económico y la financiación o no por el sistema público van a ser también importantes⁽⁴⁴⁾.

2. **Vigilancia epidemiológica** continuada de la gastroenteritis por rotavirus, de cara a la detección de hipotéticos cambios en la virulencia de la enfermedad o de la aparición de cepas inusuales, así como para valorar el impacto de la vacunación. Con los Estados Unidos vacunando masivamente a sus lactantes, se espera disponer de amplia información en los próximos dos años^(2,17,42,45).
3. Comprobación de la **seguridad**^(2,17): tras la dolorosa experiencia de la asociación de la vacuna Rotashield con la invaginación intestinal, es lógico que la alerta frente a posibles efectos adversos ligados a la vacunación se mantenga constante. A finales de enero 2007 la FDA dictó una nota de precaución ante la aparición de varios casos de invaginación intestinal en niños vacunados⁽⁴⁶⁾, pero a mediados de marzo los CDC devolvieron la tranquilidad, al verificar que el número de casos de invaginación intestinal detectados, con más de un millón de niños vacunados en unos meses, está por debajo de lo esperable entre la población no vacunada⁽⁴⁷⁾.
4. **Países en desarrollo**: aunque hay varios estudios en curso, todavía no está claro si en estos países se precisará alguna modificación en las vacunas (incremento de la dosis vacunal, o del número de dosis, variación de los serotipos vacunales, o adelanto del calendario...)^(29,34,42).
5. **Prematuros, inmunodeprimidos**... están en marcha diversas investigaciones sobre la aplicación de la vacuna en prematuros, inmunodeprimidos...^(2,17).
6. Unificación de las **escalas** de gravedad: en el tema de la vacunación contra el rotavirus están trabajando desde hace muchos años investigadores serios y prestigiosos. En mi opinión, es chocante que en los citados trabajos de enero

2006 en el *N Engl J Med* sobre las dos vacunas actualmente disponibles, dándose un caso como el de el Dr. Vesikari que participa como firmante en ambos, no haya unanimidad en un tema como la valoración de la gravedad, que puede condicionar, por ejemplo, que un niño ingrese o no^(4,5).

Los sistemas de puntuación utilizados, la escala de Clark en el caso del Rotateq⁽⁵⁾ y la de Ruuska y Vesikari en el caso del Rotarix⁽⁴⁾ valoran parámetros muy similares y quizás no sería descabellado, de cara al futuro, la utilización de una sola escala, o la publicación en cada trabajo de los datos aplicando las dos⁽⁴⁵⁾.

VACUNA DEL ROTAVIRUS ¿QUÉ HACER?

Un programa vacunal efectivo requiere vacunas eficaces y cumplimiento masivo⁽⁴⁸⁾. En nuestro sistema sanitario buena parte de los servicios básicos, como las vacunas se reciben sin pago directo, y el precio y la baja percepción de gravedad van a limitar la cobertura de cualquier inmunización no incluida en el calendario oficial (las bajas cifras de vacunación frente a varicela son un buen ejemplo).

La **confianza** de las familias, tanto en sus pediatras como en el sistema de salud es vital para seguir manteniendo los actuales (muy elevados) niveles de vacunación.

Aspectos, como la valoración coste-beneficio y la financiación son importantes, y es posible que, en un futuro próximo, igual que sucede con la asistencia odontológica, nos tengamos que acostumbrar al “pago compartido” ante la llegada de nuevas y costosas vacunas⁽⁴⁴⁾.

Si hablamos de la confianza de las familias, la máxima colaboración y el mejor entendimiento entre los pediatras y la administración es lo mejor para todos. Te-

nemos varias experiencias recientes muy ilustrativas:

- Hace unos 10 años, meses antes de la inclusión de la vacuna del *Haemophilus* en el calendario vacunal, aunque la vacuna debía ser pagada por el usuario, Osakidetza ofreció que la vacuna se pusiese en sus centros de vacunación, simultáneamente con alguna de las inmunizaciones oficiales.
 - Varios años antes de la incorporación en la Sanidad Pública de las vacunas de la polio inactivada y *Pertussis acelular*, la AEP venía insistiendo en su aplicación, en lugar de la polio oral o la *Pertussis* de bacterias enteras⁽⁴⁹⁾. En aquel momento, la “postura de espera” de los pediatras ayudó a evitar una crisis, previsiblemente de consecuencias muy negativas, como la que se produjo en Gran Bretaña a mediados de los años 70 del siglo pasado, con la caída de las tasas de vacunación y el rebrote de la tos ferina.
 - Por el contrario, hace solo cuatro años, tras la recomendación por parte de la AEP de la vacunación de los lactantes con la vacuna neumocócica heptavalente, la postura de Osakidetza y el Departamento de Sanidad, en mi opinión con una agresividad injustificada y fuera de lugar, creó mucha confusión y no supuso beneficio para nadie.
- En el caso de la infección por rotavirus:
- Se trata de un problema de salud **grave** y las dos vacunas disponibles son **seguras y eficaces**, aunque **caras**⁽⁴²⁾.
 - A pesar de que el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría hace una valoración muy positiva de ambas vacunas, todavía no las incluye en su propuesta de Calendario Vacunal para 2007⁽⁵⁰⁾, por lo que a corto-medio plazo no me parece muy positivo que, como indica el propio CAV de la AEP, “el pediatra

informe a las familias sobre la disponibilidad de la vacuna..."⁽⁵⁰⁾, sino que pienso que como Asociación Pediátrica deberíamos insistir ante la Administración en el interés y los beneficios de la vacunación universal frente al rotavirus, pero dando un tiempo de espera razonable antes de empezar a actuar cada uno por su cuenta en caso de no producirse una respuesta oficial; yo creo que esto sería muy poco deseable, y a contemplar como última opción.

BIBLIOGRAFÍA

- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2 (7841): 1281-3.
- American Academy of Pediatrics: Committee on Infectious Diseases- Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine- *Pediatrics* 2007; 119 (1): 171-81.
- 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 (5): 565-72.
- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 11-22.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC 3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 23-33.
- Organización Panamericana de Salud- OMS: Vigilancia Epidemiológica de Diarreas causadas por Rotavirus -Guía práctica- Publicación Científica y Técnica n° 623, enero 2007. (www.paho.org/spanish/ad)
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (2): 304-6.
- Wolfson L et al. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural story modelling study. *Lancet* 2007; 369: 191-200.
- Stadt MA, Koslap-Petraco MB, Dennehy PH. What's on the Horizon? Understanding the disease burden and rising the challenge of preventing rotavirus. *Medscape Pediatrics*, jun 12, 2006 (www.medscape.com CME)
- Van Damme P et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 (12): 805-12.
- Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrheal diseases among young children: rotavirus and Cholera immunization. *Bull Of the WHO* 1985; 63 (3): 569-83.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1022-8.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases- Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for use of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 1998; 102 (6): 1483-91.
- Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus and oral vaccines: summary of a Workshop. *Pediatrics* 2002; 110 (6): 67-72.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Who estimates of the causes of deaths in children. *Lancet* 2005; 365 (9465): 1147-52.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. El papel de la Vacuna frente al Rotavirus en los Calendarios de Vacunación Infantil. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64 (6): 573-7.
- Advisory Comité de Immunization Practices (ACIP)- Prevention of Rotavirus Gastroenteritis among Infants and Children. *MMWR* 2006; 55: N. RR-12.
- Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraten T. Bur-den of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S7-S11.
- Bernaola E. Aplicabilidad de la vacuna anti-rotavirus en el calendario vacunal español. Resumen de Ponencias, Reunión del Grupo Protect 2006.
- Prasad BV, Rothnagel R, Zeng CQ, Jakana J, Lawton JA, Chiu W, et al. Visualization of ordered genomic RNA and Localization of transcriptional complexes in Rotavirus. *Nature* 1996; 382 (6590): 471-3.
- Kapikian AZ, et al. Rotaviruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 1787-833.
- Instituto de Salud Carlos III y Ministerio de Sanidad- Situación Epidemiológica de las Gastroenteritis producidas por Rotavirus. Recomendaciones de la Vacunación frente a Rotavirus. Junio 2006. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.
- Offit PA, Clark HF. Rotateq. A pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatric Annals* 2006; 35 (1): 29-34.
- Zann M, Marshall GS. Clinical and epidemiological aspects of rotavirus infection. *Pediatric Annals* 2006; 35 (1): 23-8.
- OMS-WHO. Protocolos para la vigilancia del rotavirus y la utilización de servicios de atención de salud para la gastroenteritis en niños: WHO/V&B/ 02-15, noviembre 2002. www.who.int/vaccines-documents/
- Pittet D. Clean Hands reduce the burden of disease. *Lancet* 2005; 366: 185-6.
- Zerr DM, Allpress AL, Heath J, Bornemann R, Bennett E. Decreasing Hospital-Associated rotavirus infection: a multidisciplinary hand hygiene campaign in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (5): 397-403.
- Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *The N Engl J Med* 1983; 309 (2): 72-6.
- 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.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes / genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15 (1): 29-56.
- Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Sole M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, et al. Human Rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (10): 1536-41.
- Román E et al. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60 (4): 337-43.
- PATH-UNICEF- Enhanced Diarrheal Disease Control Resource Center, 2006, www.eddcontrol.org.
- Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on Rotavirus Vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11): 947-52.

35. Vesikari T et al. Ensayos clínicos de vacunas frente a rotavirus en Europa. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1): s47-s53.
36. Matson DO. Rotashield: the ill-fated rhesus-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Annals* 2006; 35 (1): 44-50.
37. Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit P, Pichichero M, Treanor J, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144: 184-90.
38. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Rotateq- Informe Público europeo de evaluación (EPAR). 27 junio 2006. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/Rotateq.
39. Bernstein DI, Ward RL. Rotarix: Development of a live Attenuated Monovalent Human Rotavirus Vaccine. *Pediatr Annals* 2006; 35 (1): 38-43.
40. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 259-67.
41. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Rotarix- Informe público europeo de evaluación (EPAR)- 21 febr 2006 y 18 oct 2006. www.emea.europa.eu/humandocs/Human/EPAR/Rotarix.
42. Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 75-7.
43. Butcher J. Paper of the year 2006. *Lancet* 2007; 369: 91-2.
44. Díez Domingo J, Ballester Sanz A. Nuevas vacunas: entre el optimismo y la prudencia. *Evid Pediatr* 2006; 2: 1.
45. O'Ryan M, Matson DD. New rotavirus vaccines: Renewed optimism. *J Pediatr* 2006; 149: 448-51.
46. Medscape Medical News. Rotateq vaccine may be linked to Intussusception. www.medscape.com, fibre 14, 2007.
47. CDC- Rotateq vaccine is safe. *MMWR*, march 2007; 56 (10): 218-22.
48. Plotkin JA. New rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (7): 575-6.
49. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría, 2001-2002, *An Esp Ped* 2001; 55 (1): 30-8.
50. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación d la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (1): 62-9.