

Vacunas no sistemáticas: indicaciones en la práctica clínica. Rotavirus

Non-systematic vaccines, indications in clinical practice. Rotavirus

Vacinas não sistemáticas: indicações na prática clínica. Rotavírus

Catalina Pérez¹, Gabriel Peluffo², Patricia Barrios³, Mónica Pujadas⁴

Rotavirus es la causa más frecuente de gastroenteritis severa en lactantes y preescolares en el mundo y es el principal agente de diarrea intrahospitalaria. Los niños entre 6 y 24 meses de edad son los más afectados. Aproximadamente el 90% de los niños en países desarrollados y en vías de desarrollo experimentan una infección por rotavirus al alcanzar los 3 años de edad^(1,2).

La infección provee una protección a corto plazo para subsecuentes infecciones pero que no son duraderas. Incluso en países desarrollados con buenas condiciones de higiene, rotavirus sigue siendo el agente más frecuente de gastroenteritis severa. No se conoce exactamente el mecanismo de transmisión, pero el contacto persona a persona y la exposición a gotas respiratorias son los más probables. También se ha detectado rotavirus en fómites como juguetes y superficies duras⁽³⁻⁵⁾.

La enfermedad se caracteriza por diarrea, fiebre y vómitos. Se pueden detectar rotavirus en materia fecal antes del comienzo de la diarrea y pueden persistir hasta 21 días después de la aparición de los síntomas en los huéspedes inmunocompetentes. La mayoría de las infecciones son leves, pero 1 de cada 75 niños presenta deshidratación severa⁽⁶⁻⁹⁾.

Agente etiológico

Los rotavirus pertenecen a la familia Reoviridae. Son virus ARN, segmentados. Presentan una cápside proteica interna (VP6), una externa (VP4 y VP7), que a su vez rodea a una tercera cubierta proteica (VP1, VP2 y VP3) denominada *core* que contiene el genoma viral. Se clasifican en grupo, subgrupo y serotipo^(3,10,11).

La clasificación en grupos (A-G) se realiza en base a la proteína VP6. Los virus del grupo A son la principal causa de diarrea en el mundo y a estos se los clasifica en subgrupos I, II, I y II, no I/II debido a la presencia o ausencia de epítomos particulares en VP6^(3,10).

La serotipificación se basa en las proteínas VP4 (P) y VP7 (G), definiéndose 12 serotipos G (por glicoproteína) y 15 serotipos P (por proteasa sensible). Estas proteínas son las inductoras de anticuerpos neutralizantes. G1, 2, 3, 4 y G9 constituyen más del 90% de todos los serotipos G humanos detectados en el mundo, siendo la cepa P[8]G1 la que domina ampliamente. Debido a su genoma segmentado, la reasociación de genes puede generar 200 tipos diferentes de combinación entre G y P^(3,10,11).

Existe también una clasificación molecular definiendo electroferotipos o tipos genómicos constantes y característicos de cada cepa de rotavirus en particular^(3,10,11).

Estudios epidemiológicos demuestran que la cocirculación de diferentes electroferotipos, el predominio de una o pocas variantes durante un determinado período de tiempo y la aparición secuencial de las mismas son rasgos comunes en estos virus^(3,10,11).

Factores inmunológicos asociados con la protección contra la enfermedad

Varios estudios han demostrado que infecciones reiteradas con rotavirus durante los primeros meses de vida protegen contra enfermedad severa durante reinfecciones. La protección estaría asociada a la presencia de IgA específica en la mucosa intestinal. Para evaluar la respuesta inmune a las vacunas se mide la respuesta de IgA sérica, sin embargo estos títulos no predicen con precisión los niveles de IgA en la mucosa intestinal. Debido a que la respuesta de anticuerpos IgG e IgA a la vacuna no se correlaciona con una protección eficaz, debe medirse la respuesta de anticuerpos neutralizantes en suero serotipo específica^(3,8,11).

Se ha reportado que la infección natural o la inmunización en niños con un serotipo de rotavirus inducen protección contra otro diferente serotipo. Luego de la in-

1. Prof. Dra. Clínica Pediátrica A. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR. Coordinadora Diplomatura Profundización en Infectología Pediátrica. Escuela de Graduados. Facultad de Medicina UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

2. Prof. Agdo. Dr. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

3. Prof. Agda. Dra. Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

4. Prof. Agda. Dra. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR. Secretaria Comité de Infectología. SUP.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.92.S1.2

fección natural por un G serotipo se genera un título mayor de anticuerpos dirigido a ese serotipo que contra otros^(3,8,11).

Epidemiología

En nuestro país la gastroenteritis como causa de mortalidad infantil ha descendido considerablemente entrado el nuevo siglo. Para el año 2011 se encontraba en el lugar número 11 (ese año la mortalidad era de 8,9 por mil). Varias publicaciones nacionales destacan la alta prevalencia de rotavirus como principal agente de gastroenteritis en niños y también como agente de diarrea intrahospitalaria. También publicaciones (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.24123>), y presentaciones en congresos internacionales⁽¹²⁾ dan cuenta de los genotipos circulantes en Uruguay. Estos datos, sumados a un estudio costo-beneficio referido a Uruguay, apoyan la consideración de la inclusión de la vacuna en el Certificado Esquema de Vacunación⁽¹²⁾.

En Estados Unidos se implementó la vacuna y se observó una tasa de reducción de las admisiones por rotavirus, consultas en emergencias y consultas médicas por esta causa⁽¹²⁾.

Vacunas

El desarrollo de una vacuna efectiva y segura contra rotavirus comenzó a mediados de la década de 1970, cuando un grupo de investigadores demostró que una infección previa con cepas de rotavirus animales protegieron a los animales de laboratorio de una infección experimental con rotavirus humanos⁽³⁾.

Los primeros ensayos fueron vacunas con rotavirus animales, pero como los resultados fueron inconsistentes se desarrollaron las vacunas con cepas reasociadas de rotavirus animales y humanos (se mantiene proteína VP7 para evocar anticuerpos específicos tipo G humanos)⁽³⁾.

El 31 de agosto de 1998 fue licenciada para su uso en niños la vacuna RRV-TV (vacuna Rotashield® de Wyeth Lederle Vaccines, Philadelphia) se administró a los 2, 4 y 6 meses de edad. Es una vacuna a virus vivos atenuados, de administración oral, que contiene una cepa de rotavirus simiano y tres rotavirus simianos-humanos reasociados (RRT-TV). Sin embargo, fue retirada del mercado en octubre de 1999, ya que se demostró una asociación epidemiológica con invaginación intestinal⁽³⁾.

Vacunas licenciadas

Son dos vacunas, ambas a virus vivos atenuados de administración oral.

1. Vacuna pentavalente

Licenciada para su uso desde el año 2006. Consiste en cinco cepas de rotavirus reasociados de origen humano-bovino (G1, G2, G3, G4, G6, P[5], P[8]), en una serie de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses) para uso en lactantes.

Se reporta una eficacia contra todos los rotavirus que causan enfermedad del 76% y una eficacia del 100% para prevenir enfermedad severa. También se observó que disminuyó la tasa de consultas en emergencia y hospitalizaciones por gastroenteritis a rotavirus.

Efectos adversos

- Irritabilidad.
- Pérdida de apetito.
- Fiebre.
- Síntomas gastrointestinales.
- Trastornos del sueño.
- Dermatitis.
- Infección del tracto respiratorio superior.

No se han reportado efectos adversos graves.

2. Vacuna monovalente

Está licenciada en más de 100 países, incluyendo la Unión Europea, y en Estados Unidos desde el año 2008. Está constituida por la cepa atenuada P1 A[8]G1.

Se administra en dos dosis (a los 2 y 4 meses de edad).

Su eficacia para prevenir enfermedad severa fue de 91,8%. Para cualquier forma de diarrea por rotavirus se estimó en 86%.

No se reportó aumento de efectos adversos en comparación con los niños controles a los que se les administró placebo, de todas maneras se continúa la vigilancia de los mismos.

La primera dosis de vacuna antirotavírica se debe administrar entre las 6 y las 14 semanas de edad. El intervalo mínimo entre las dosis de vacuna antirotavírica es de 1 mes. Deben administrarse todas las dosis antes de los 8 meses de vida. Los lactantes prematuros pueden ser vacunados si tienen por lo menos 6 semanas de edad y están clínicamente estables^(3,12).

Contraindicaciones

- Anafilaxia a una dosis previa o a algún componente de la vacunas.
- Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacuna de rotavirus.
- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Se puede administrar a niños infectados con VIH sin inmunodepresión severa ($\geq 15\%$ de linfocitos CD4 y ≥ 750 linfocitos CD4/mm). Se puede emplear cual-

quiera de las dos vacunas disponibles con la misma posología que en niños sanos.

Precauciones

- Enfermedad intestinal crónica preexistente.
- Enfermedad moderada a grave incluida la gastroenteritis.
- Historia previa de invaginación intestinal.
- Espina bífida o extrofia vesical.

Vacunas disponibles en nuestro país

- Rotateq[®], Merck & Co Inc. Vacuna oral pentavalente 3 dosis.
- Rotarix[®], Glaxo SmithKline. Vacuna oral monovalente 2 dosis.

Son efectivas para prevenir la enfermedad grave y muerte por rotavirus (cepas vacunales y no vacunales), disminuir las complicaciones vinculadas a la gastroenteritis, la hospitalización, las consultas a emergencias. También se demostró a la reducción de los casos de gastroenteritis en general en los países en que se aplica en forma sistemática^(6,12).

Referencias bibliográficas

1. **Barrios P.** Prevención de infección por rotavirus. En: Universidad de la República. Instituto de Higiene. Virus y virología médica en Uruguay. (Monografías del Instituto de Higiene; 2) Montevideo: Instituto de Higiene; 2002:74-6. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/Serie2.pdf> [Consulta: 13 mayo 2013].
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** Update on RotaTeq[®] and Rotarix[®] Vaccines. Disponible en: <http://www.cdc.gov/rotavirus/index.html> [Consulta: 20 abril 2013].
3. **Clark H, Offit P, Parashar U.** Rotavirus vaccines. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 6 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:388-418.
4. **Cortese M, Parashar U.** Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2009; 58(RR-2):1-25. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm>. [Consulta: 20 abril 2013].
5. **Delfino M, Boulay M, Sandin D, Le Pera V, Viera C, Alvez M, et al.** Infecciones intrahospitalarias por rotavirus en salas generales de pediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug 2006; 77(4):349-54. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v77n4/v77n4a02.pdf>. [Consulta: 20 abril 2013].
6. **Pérez C, Montano A, Rubio I, Bello O, Scavonne C.** Vacunaciones. En: Pérez C, Montano A, Rubio I, Bello O, Scavone C, Berazategui R. Atención pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 7 ed. Montevideo: Oficina del libro, 2008:35-46.
7. **Torres M, Pérez M, Schelotto F, Varela G, Parodi V, Allende F, et al.** Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. J Clin Microbiol 2001; 39(6):2134-9. doi: 10.1128/JCM.39.6.2134-2139.2001
8. **Santosham M, Steele D.** Rotavirus vaccines: a new hope. N Engl J Med 2017; 376(12):1170-2. doi: 10.1056/NEJMe1701347
9. **Pérez W, Decia M, Guzzo F, Montano A.** Gastroenteritis aguda en lactantes: admisión en el Centro Hospitalario Pereira Rossell 2006-2007. Arch Pediatr Urug 2011; 82(1):4-9.
10. **Pérez W, Melogno A, Píriz M, Pastorino H.** Diarrea aguda infantil: admisión hospitalaria en menores de tres años. Año 2005. Arch Pediatr Urug 2007; 78(2):94-8.
11. **Gutiérrez C, Serpa A, Mota M, Varela A, Pérez C, Algorta G, et al.** Genotypes of rotavirus group a circulating among children consulting at a referral children hospital, Montevideo, Uruguay. En: IX Congreso Mundial de WSPID, Brasil, Río de Janeiro, noviembre 2015.
12. **Pujadas M, Bazzino F, Gutiérrez S, González V, Sánchez M.** Evaluación del costo efectividad de un programa de vacunación contra rotavirus en Uruguay. En: XXXI Congreso Uruguayo de Pediatría. Montevideo, Uruguay, 24-27 octubre 2017.

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Catalina Pírez ORCID 0000-0002-6165-0678, Gabriel Peluffo ORCID 0000-0003-2483-8302,

Patricia Barrios ORCID 0000-0002-9199-3188, Mónica Pujadas ORCID 0000-0002-6396-5163