

MESA DE VACUNAS

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS. SITUACIÓN ACTUAL

L. Ortigosa del Castillo

*Médico Adjunto de Pediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria
Profesor Asociado de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna
Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Dirección Gral. de Salud Pública del Gobierno de Canarias*

INTRODUCCIÓN

Entre los virus productores de gastroenteritis agudas en niños, los más frecuentes son los adenovirus, astrovirus, calicivirus y rotavirus, y dentro de estos cuatro agentes víricos, el Rotavirus es el principal agente etiológico de gastroenteritis aguda grave y de deshidratación en lactantes y niños pequeños, de modo que prácticamente todos los niños en los primeros cinco años de vida van a ser infectados por rotavirus.

La carga global que representan las infecciones por Rotavirus en este grupo de niños ofrece las siguientes cifras^{1,2}:

- Mortalidad: unos 400.000 a 600.000 niños mueren anualmente
- Hospitalizaciones: 2.3 millones/año
- Consultas médicas: 24 millones/año
- Episodios de Gastroenteritis con cuidados en su domicilio: 114 millones/año.

En los países subdesarrollados es causa de alta morbimortalidad, frente a los países desarrollados, donde cada vez se registran mayores tasas de enfermedad por Rotavirus, aunque con baja letalidad, pero ocasionando grandes costos sanitarios y sociales por causar cifras importantes de visitas médicas y estancias hospitalarias. Estas circunstancias han motivado que por parte de algunos autores se considere a las diarreas por Rotavirus como una «*enfermedad democrática*», término muy en boga en los últimos años, y aunque parece inadecuado pretende reflejar la situación real de una infección que afecta por igual a los niños de los dos mundos, ricos y pobres.

Por todo ello, en el año 1985 la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró prioritario el desarrollo de una vacuna eficaz contra el Rotavirus, comercializándose en el año 1998 una primera vacuna antirotavirus, que fue retirada del mercado al año siguiente de su autorización, encontrándose actualmente en fase de desarrollo varias vacunas orales de virus vivos atenuados, dos de ellas (*Rotarix*[®] y *Rotateq*[®]) en período de registro y probable comercialización en Europa en fechas próximas.

EL ROTAVIRUS

El nombre de Rotavirus procede del latín, ya que al microscopio electrónico el Rotavirus parece una rueda de carro: *rota*, en latín (Fig 1).

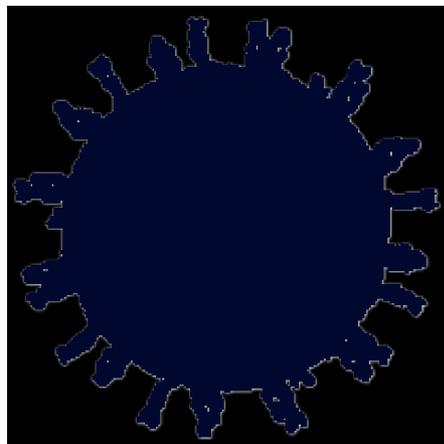


Fig 1. Representación tridimensional de un Rotavirus.

Los rotavirus son virus pequeños, que miden unos 70 nm, y contienen RNA bicatenario encerrado en una triple cápside proteica. El genoma viral se encuentra segmentado en once fragmentos de RNA, que codifican para otras once proteínas : seis proteínas estructurales y cinco proteínas funcionales no estructurales, que deno-

Correspondencia:

Luis Ortigosa del Castillo
Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Tenerife
Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna
e-mail: lortcas@gobiernodecanarias.org

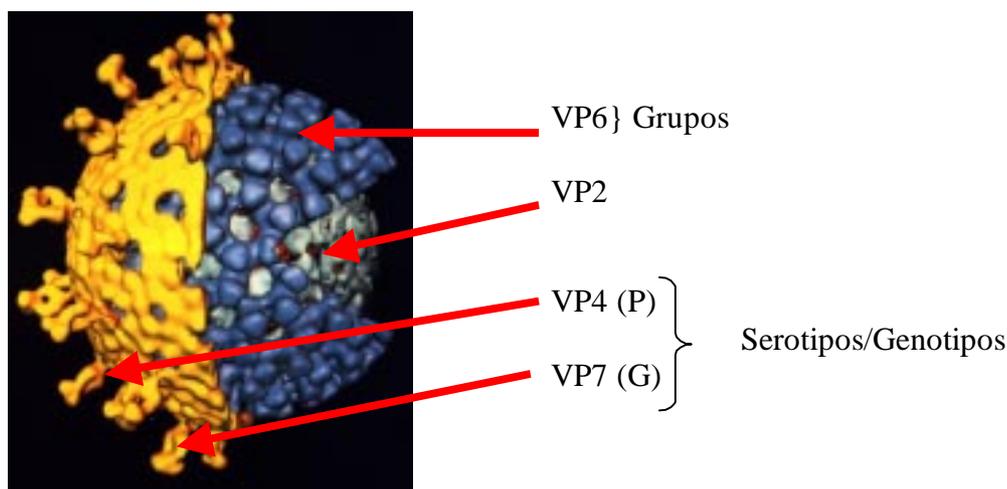


Fig 2. Triple Cápside Proteica de los Rotavirus

minamos VP. Se clasifican en serogrupos y serotipos/genotipos según las propiedades antigénicas de las diversas proteínas de su cápside (Fig 2).

La **cápside interna** contiene el genoma viral y se constituye por las proteínas virales VP1, VP2 y VP3. La **cápside media** está formada por la proteína VP6 y define específicamente los distintos Grupos y Subgrupos.

Se ha demostrado que existen al menos 7 Grupos distintos de Rotavirus, que se nombran por la letras A a la G, infectando a varias especies animales, incluidos los seres humanos, que sólo son afectados por los Grupos A, B y C³⁻⁵, siendo el Grupo A el principal patógeno y el mejor caracterizado.

La clasificación en serotipos/genotipos se basa en las proteínas VP4 y VP7 de la **cápside externa**. Cada una de estas proteínas induce anticuerpos neutralizantes de manera independiente. La proteína VP7, una glicoproteína, designa el serotipo G, de los cuales se reconocen 14, numerados de G1 a G14, coincidiendo la designación de serotipo (tipo antigénico determinado por neutralización) con la de genotipo (caracterización de los genes codificantes de VP7 por técnicas no serológicas). La proteína VP4, que es sensible a las proteasas, designa el serotipo P. Se han caracterizado 14 serotipos P. Hoy en día se utiliza más la clasificación según las técnicas de genotipado (caracterización de los genes codificantes de VP4) identificados como P[1] a P[23] y que al no coincidir con los serotipos, se incluyen en corchetes para poder diferenciarlos⁶.

ASPECTOS CLÍNICOS RELEVANTES

Se trata de un virus de transmisión oral fecal, con una alta tasa de ataque, infectando a los enterocitos ma-

duros, produciendo una importante citolisis, con gran liberación de partículas virales, aunque se han descrito otras probables vías de transmisión, como las secreciones respiratorias, las superficies contaminadas o el contacto-persona-a-persona.

Se sabe que la inmunidad originada en la primera infección no es duradera, por lo que es posible sucesivas reinfecciones, generalmente con cuadros de menor gravedad. No obstante, la reinfección confiere inmunidad natural³.

En nuestra región, las infecciones por Rotavirus tienen un ciclo estacional, manifestándose fundamentalmente en los meses fríos del año, desde Octubre hasta Marzo.

El cuadro clínico característico es el de una gastroenteritis aguda, con un período de incubación de 1-3 días, con un inicio brusco caracterizado generalmente por fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarreas, y en ocasiones como complicación puede dar lugar a deshidratación que pueden oscilar desde leve a severa. El cuadro dura de 3 a 9 días generalmente.

La diarrea suele persistir durante 5 a 7 días, siendo las deposiciones líquidas generalmente, mientras que los vómitos pueden mantenerse durante los primeros 2 a 3 días del inicio de los síntomas.

Otro dato clínico que debemos tener presentes es que la infección por rotavirus suele asociarse a formas clínicas más graves que las gastroenteritis debidas a otros agentes patógenos, y relacionadas más frecuentemente con complicaciones debidas a la deshidratación, necesitando en numerosas ocasiones de hospitalización.

Se ha descrito el hallazgo de rotavirus en localizaciones extraintestinales, como hígado y riñón, generalmente en ni-

ños inmunocomprometidos, habiéndose detectado también RNA de rotavirus en LCR de niños con distintos procesos neurológicos⁷.

En una publicación reciente⁸ se han comunicado varios casos de bacteriemia secundaria a gastroenteritis por rotavirus, en particular en recién nacidos y lactantes jóvenes, existiendo muy pocas publicaciones con esta rara complicación, que aunque en apariencia es excepcional, debemos sospechar en aquellos casos de lactantes con gastroenteritis por rotavirus con evolución tórpida, que presenten picos febriles tardíos, por lo que deberemos solicitar sistemáticamente hemocultivos en estos casos.

El diagnóstico puede hacerse mediante tests rápidos de ELISA o inmunocromatografía, determinando los antígenos del virus en heces.

El tratamiento es exclusivamente sintomático, aliviando los síntomas y sobre todo previniendo la deshidratación, pero una vez producida la infección, el curso clínico puede ser imprevisible, evolucionando hacia la curación en pocos días, o progresar rápidamente a una diarrea importante con deshidratación, siendo causa frecuente de hospitalización en países industrializados⁹. Es importante destacar que la infección nosocomial es muy frecuente, siendo la principal causa de diarrea adquirida en hospitales, con una incidencia descrita de entre un 2 a 7% de niños hospitalizados¹⁰.

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

Para entender mejor el desarrollo de las vacunas antirotavirus debemos conocer distintos aspectos relevantes de la inmunidad antirotavirus, estudios que se han desarrollado ampliamente en las dos últimas décadas, y de los que habría que destacar dos aspectos importantes:

1. La infección natural por rotavirus es capaz de conferir inmunidad protectora contra la reinfección, aunque esta inmunidad no es completa, y es más efectiva contra reinfecciones sintomáticas. Se sabe que el rotavirus puede infectar a un mismo niño en varias ocasiones después del primer episodio, pudiendo ser las infecciones posteriores asintomáticas en la mayor parte de los casos. Por tanto, es muy probable que estas repetidas exposiciones a lo largo de la vida tengan un efecto «*booster*» de mantenimiento de la inmunidad, y evitando de esa forma nuevos episodios de infección¹¹⁻¹³.
2. También, y tal como comentamos al principio, se sabe que VP7 y VP4 son los antígenos virales con capacidad de inducir anticuerpos «*neutralizantes*». En niños se ha correlacionado la presencia de anticuerpos séricos anti VP7 con protección frente a

la infección, pudiendo presentar protección «*homotípica*» (el efecto protector tiende a ser completo si el niño presenta títulos altos de anticuerpos contra VP7 que circula en su área), o protección «*heterotípica*» (protección parcial por presentar concentraciones altas frente a VP7 de rotavirus con serotipo diferente). Estos conceptos de protección «*homotípica/heterotípica*» son importantes para el desarrollo de vacunas frente a rotavirus.

Por estudios de epidemiología molecular se ha podido determinar que cuatro combinaciones de tipos G/P representan más del 95 % de los serotipos circulantes: (P1A[8]G1, P1B[4]G2, P1A[8]G3, P1A[8]G4), y de ellos el primero, P1A[8]G1, es el serotipo que se detecta con mayor frecuencia, aunque en los últimos años hay un serotipo emergente: P1A[8]G9, que está cobrando importancia epidemiológica en todo el mundo, sobre todo en Australia, Europa y Latinoamérica.

Las estrategias de desarrollo de las vacunas antirotavirus han sido dos:

- La primera basada en el uso de una sola cepa de rotavirus (**vacuna monovalente**), obtenida de animales o de humanos.
- Y la segunda estrategia es la que utiliza varias cepas de rotavirus (**vacuna multivalente**), incluyendo varios tipos de diferentes serotipos producto de recombinación genética entre virus humanos y animales^{2,11}.

Las *vacunas monovalentes* animales se basan en el concepto de inmunidad heterotípica, que supone que la protección conferida por la vacuna protegerá contra el rotavirus humano natural, independientemente que VP7 o VP4 sean diferentes a la vacuna, mientras que las vacunas monovalentes humanas se apoyan en el concepto de que un rotavirus obtenido de un ser humano protegerá más eficientemente contra la infección que un virus de procedencia animal (esta estrategia es la base de la vacuna *Rotarix*[®], desarrollada por GSK, y que comentaremos más adelante).

Las *vacunas multivalentes* utilizan un virus animal como base (bovino o simio), modificando su VP7 o VP4, mediante recombinación genética, resultante de una coinfección celular por dos virus distintos, produciéndose como resultado de esta coinfección nuevos virus en los que existe una «mezcla» de segmentos genéticos de ambos virus, que incluyen diez segmentos genéticos del virus animal original y un segmento correspondiente a aquel que codifica para la proteína VP7 o VP4 del virus humano. De esta manera, las vacunas multivalentes incluyen cuatro o cinco virus reasortantes antigénica-

mente diferentes, como sucede con los G1,G2,G3 y G4 (en el caso de la vacuna *Rotashield*[®], y G1,G2, G3, G4 y P8 en el caso de *Rotateq*[®]).

VACUNA ROTASHIELD[®]

Esta vacuna reasortante de virus simio y humano (RRV- humano (G1-G4, P5B[3]) fue la primera vacuna frente a rotavirus comercializada en el mundo, en el año 1998.

Se trata de una vacuna multivalente recombinante, ampliamente estudiada durante más de diez años en diferentes regiones del mundo. Los estudios de fase II y III afirmaron que la vacuna era segura, aunque se detectó una tendencia no significativa a una mayor incidencia de invaginación intestinal entre los niños vacunados frente a los que recibieron placebo, registrándose 5 casos de invaginación en 10.054 niños vacunados, frente a uno por 4.633 controles.

Una vez que la vacuna fue aprobada para su uso en los Estados Unidos (EEUU), y recomendada por la Academia Americana de Pediatría (AAP), comenzó su comercialización y aplicación. En 1999 se dieron a conocer los resultados de un amplio estudio caso/control realizado en distintos estados de EEUU (*Rotavirus Vaccine Field Investigation Team*), demostrándose un incremento de la incidencia de invaginación intestinal en los niños vacunados. Estos resultados llevaron a suspender su uso en EEUU, y a la retirada de la comercialización de la vacuna por parte del Laboratorio fabricante, iniciándose una exhaustiva revisión de los posibles efectos secundarios de la vacuna, y produciéndose un retraso en la posibilidad de contar con una vacuna frente a Rotavirus^{3,7,11}.

La sucesión de estos hechos fue la siguiente¹⁴:

- Entre Septiembre de 1998 y Julio de 1999 se informó al VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) acerca de 15 casos de invaginación intestinal tras la administración de la vacuna antirotavirus Rotashield.
- Posteriormente, el VAERS fue detectando un número elevado de casos de invaginación intestinal luego de haberse recibido la vacuna del Rotavirus. El número de casos de invaginación intestinal era más alto que el esperado por la incidencia de esta enfermedad en EEUU.
- El CDC inició estudios científicos para responder a la señal de alerta emitida por el VAERS.
- En Julio de 1999, el CDC recomendó suspender el uso de la vacuna hasta que se estudiara a fondo el asunto.

- El 22 de Octubre de 1999, el Comité Asesor de Vacunas votó para dejar de recomendar la vacuna del Rotavirus para su uso en los niños pequeños en EEUU, basándose en la información científica recopilada por los CDC.
- El CDC llevó a cabo un estudio caso-control para relacionar la administración de Rotashield, con casos de invaginación intestinal, principalmente tras la primera administración, publicándose dichos resultados en 2001¹⁵.

En la actualidad, y tras la revisión de los estudios caso-control en las cohortes de niños vacunados se reconoce la presentación de invaginación intestinal como un efecto adverso infrecuente (1 por cada 11.000 vacunados) tras la administración de *Rotashield*[®], por lo que se ha establecido que los estudios de seguridad para futuras vacunas frente a rotavirus deben incluir un mínimo de 60.000 niños para encontrar un riesgo de esa magnitud⁶.

NUEVAS VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

A pesar de las dudas que se plantearon con la mala experiencia de la vacuna *Rotashield*[®], continuó la investigación en el desarrollo de nuevas vacunas antirotavirus, mas eficaces y seguras, y dos laboratorios internacionales (GSK y SanofiPasteur MSD), en colaboración con numerosos grupos de investigadores de todo el mundo, aceptaron el reto de continuar el desarrollo de nuevas vacunas eficaces frente a la infección por rotavirus, y sin efectos adversos graves, especialmente sin asociarse a la presentación de invaginación intestinal en niños vacunados. Fruto de este esfuerzo ha sido el desarrollo y puesta a punto de las vacunas Rotateq[®] y Rotarix[®]¹⁶⁻¹⁸.

VACUNA ROTATEQ[®]

Es una vacuna pentavalente recombinante, obtenida de la cepa resortante humana-bovina WC3, conteniendo los serotipos G1,G2,G3,G4 y P[8].

Se presenta formulada en monodosis, de forma líquida, administrándose en tres dosis, a los 2,4 y 6 meses.

En Enero de 2006 se publicó el resultado de un amplio estudio multicéntrico, en el que se implicaron 11 países, consistente en un ensayo prospectivo doble ciego, en fase III, diseñado y realizado para estudiar la seguridad y eficacia de esta vacuna, en el que se incluyó a un total de 68.038 lactantes sanos, que fueron randomizados para recibir 3 dosis de vacuna o placebo, con intervalos de 4 a 10 semanas.

La vacuna se mostró eficaz, reduciendo en un 94.5% las hospitalizaciones y visitas a Urgencias por diarreas agudas por serotipos G1 a G4, estimándose una eficacia