

Beneficios de la vacuna frente al rotavirus



M. P. Tortosa Pinto

Pediatra. CS Almuñécar. Granada. España.

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda es una de las enfermedades más frecuentes en la infancia y la segunda causa de morbimortalidad infantil a nivel mundial.

Aunque son múltiples los agentes infecciosos responsables, el rotavirus es el más frecuente, sobre todo en menores de 2 años, y se asocia a mayor riesgo de deshidratación y complicaciones.

Al no contar con un tratamiento específico y ser frecuentes las reinfecciones, a pesar de las mejoras en las condiciones higiénicas, la vacunación se ha convertido en la mejor estrategia para reducir el impacto de esta enfermedad.

AGENTE CAUSAL

El rotavirus es un virus ARN de la familia *Reoviridae*, formado por una cápsida externa con tres capas concéntricas, que envuelven al genoma.

La cubierta externa está formada por las proteínas estructurales (VP4 y VP7), que serán claves en la penetración del virus en las células intestinales y determinan los serotipos P y G del rotavirus, importantes en el desarrollo de vacunas, ya que inducen a la formación de anticuerpos neutralizantes.

A continuación, hay una cubierta intermedia, formada por la proteína VP6, que define los grupos y subgrupos. Actualmente existen siete grupos (A-G), y 2 subgrupos (I y II), de los cuales solo el A, el B y el C son capaces de infectar al ser humano. El

serogrupo A es el que causa diarrea con más frecuencia y se asocia a mayor riesgo de deshidratación y hospitalización.

La capa más interna o *core*, formada por las proteínas VP1, VP2 y VP3, contiene el material genético.

En su genoma se distinguen 11 segmentos. Cada uno de ellos expresa una proteína, salvo el 11, que expresa dos, y da lugar a seis proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7) y seis proteínas no estructurales (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 y NSP6).

La coinfección celular con distintas cepas de rotavirus da lugar a virus “reagrupados”, con mezcla de material genético de ambas cepas. Esta capacidad se ha utilizado en el desarrollo de vacunas¹.

A pesar de que el mecanismo de respuesta inmune frente a la infección por rotavirus no es del todo conocido, se sabe que tras la primera infección se produce una protección parcial que disminuye la gravedad en episodios siguientes. Se estima que la protección frente a una diarrea por rotavirus es del 77% tras el primer episodio, del 83% tras el segundo y cercana al 100% tras el tercero. Además, se ha observado que, tras la primera infección natural, se produce cierto grado de protección heterotípica frente a infecciones graves por otros serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea aguda es una de las principales causas de morbimortalidad en niños, especialmente en los países en vías de desarrollo. El rotavirus es el agente causal más frecuente de

Cómo citar este artículo: Tortosa Pinto MP. Beneficios de la vacuna frente al rotavirus. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2019;12(1):52-6.

diarrea grave en la infancia a nivel mundial, sobre todo en menores de 5 años. Se estima que anualmente motiva 111 millones de episodios de gastroenteritis, que precisan cuidados domiciliarios; 25 millones de consultas; 2 millones de hospitalizaciones y una media de 600 000 muertes en menores de 5 años, lo que representa un 5% de las muertes en esa franja de edad^{1,2}.

Aunque el 82% de los fallecimientos ocurre en países en vías de desarrollo, donde es la principal causa de mortalidad en menores de 2 años, en los países desarrollados provoca una gran carga asistencial. En España es responsable del 14-30% de casos de gastroenteritis, del 15-25% de las gastroenteritis atendidas en Atención Primaria, del 25-35% de las atendidas en los servicios de urgencias y del 48-51% de las hospitalizadas. Además, para el Sistema Nacional de Salud Español supone un coste de 28 millones de euros al año y causa una pérdida de la productividad en dos tercios de los padres (una media de 4 días)³.

La primoinfección suele tener lugar entre los 3 meses y los 2 años y se transmite por vía feco-oral; es muy resistente al medio ambiente.

Las reinfecciones por rotavirus son habituales en la infancia y suelen causar brotes epidémicos en guarderías, salas de hospitalización y en la comunidad.

Una vez ingerido, el virus pasa al intestino y se replica en las vellosidades, lo que provoca una diarrea secretora⁴. Posteriormente puede propagarse a otros órganos, mediante diseminación hematogena o linfática. Es por ello por lo que, aunque la infección por rotavirus suele localizarse a nivel intestinal, se ha detectado también a nivel respiratorio, hepático, de ganglios linfáticos, corazón, vejiga, riñón, testículos, sistema nervioso central y se ha descrito su papel como desencadenante de enfermedades autoinmunes^{5,6}.

Desde la introducción de la vacuna frente al rotavirus, en el año 2006, se ha detectado una disminución importante en la actividad de rotavirus, también en niños mayores no vacunados, lo que indicaría la existencia de una inmunidad de rebaño. Además, se han observado otros beneficios no esperados tras el comienzo de la vacunación, como la reducción de los episodios de convulsiones. Todo ello lleva a replantear la infección por rotavirus como una infección más amplia y no solo limitada al tracto gastrointestinal.

CLÍNICA

Aunque las manifestaciones más frecuentes de la infección por rotavirus son gastrointestinales, cada vez cobra más fuerza su implicación en otras enfermedades y sus manifestaciones extraintestinales (Tabla 1).

Gastrointestinal

La infección por rotavirus puede ser desde asintomática hasta producir un cuadro grave de gastroenteritis con fiebre, deshidratación y *shock*, que puede resultar mortal.

Clínicamente es indistinguible de las gastroenteritis causadas por otros microorganismos, y cursa con fiebre, dolor abdominal, vómitos y diarrea; pero en el caso del rotavirus se asocia con mayor frecuencia a gravedad, deshidratación y necesidad de ingreso hospitalario.

Tabla 1. Clínica extraintestinal de la infección por rotavirus. Entidades clínicas relacionadas con rotavirus o desencadenadas por él en individuos susceptibles, que pueden presentarse con o sin diarrea⁶.

Infeccioso. Síntomas o enfermedades extraintestinales
Síntomas neurológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones afebriles benignas⁷ • Convulsiones febriles • Otras convulsiones (febriles o afebriles) • Epilepsia • Encefalitis aguda • Cerebelitis aguda • Encefalopatía (con patrón específico de sustancia blanca en RMN) • Parálisis flácida aguda transitoria • Síndrome de opsoclono mioclonos
Complicaciones neonatales: <ul style="list-style-type: none"> • Enterocolitis necrotizante • Leucomalacia periventricular quística
Lesiones esplénicas (transitorias o recurrentes)
Artritis aguda
Neumonía
Edema agudo hemorrágico infantil
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Vasculitis cutánea
Rabdomiólisis
Pancreatitis
Linfocitosis hemofagocítica
Síndrome de Reye o similar.
Coagulación intravascular diseminada
Hepatitis
Enfermedades autoinmunes.
Diabetes <i>mellitus</i>
Enfermedad celíaca
Síndrome de opsoclono mioclonos
Miastenia <i>gravis</i> **
Uveítis**

*Presentación extraintestinal más frecuente descrita en la literatura médica.

**Basado en modelos experimentales o animales.

En el caso de las reinfecciones, la gravedad del cuadro clínico disminuye con el número de infecciones, de forma que, tras la primoinfección por rotavirus, más del 85% de los niños quedarán protegidos de una diarrea grave por rotavirus³.

En adultos, la mayoría de las infecciones cursan de forma asintomática o leve. La mayoría de las embarazadas tienen anticuerpos frente al rotavirus, gracias a infecciones previas, que se transmiten por vía transplacentaria; por lo que las infecciones en el recién nacido cursarán también de forma leve o asintomática. Sin embargo, los prematuros constituyen una excepción, debido a la ausencia de paso transplacentario de dichos anticuerpos^{5,7}.

Neurológica

La infección por rotavirus también se ha relacionado con complicaciones neurológicas, en particular convulsiones y encefalopatía^{8,9}.

Las convulsiones son la manifestación extraintestinal más frecuente, y ocurren en el 4-8% de las infecciones por rotavirus. Suelen ser breves (ceden en 24-48 horas), focales, sin alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas que las justifiquen, ni hallazgos en las pruebas de imagen y tienen buen pronóstico.

Paralelamente a la inclusión progresiva de las vacunas frente al rotavirus en distintos calendarios, se ha observado no solo una reducción en los casos de gastroenteritis, sino también una disminución en los casos de convulsiones entre los niños vacunados, por lo que cada vez existen más evidencias que apoyan el papel del rotavirus como causa o desencadenante de enfermedades neurológicas⁶. Sin embargo, aún es difícil conocer el papel real que juega en estos casos, ya que la determinación de rotavirus no forma parte del diagnóstico diferencial en el caso de niños con convulsiones.

Autoinmune

Cada vez son más las entidades clínicas relacionadas con rotavirus o desencadenadas por él en sujetos susceptibles.

En los últimos años se ha descrito su papel en relación con la enfermedad celíaca, diabetes *mellitus* tipo 1 o miastenia *gravis* entre otras⁶.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Actualmente no existe un tratamiento específico para combatir esta infección. Además del tratamiento sintomático, las medidas higiénicas y el lavado de manos constituyen las únicas medidas terapéuticas. No obstante, las tasas de enfermedad

por rotavirus son similares en niños de países industrializados y menos desarrollados, por lo que parece poco probable que, a pesar de las mejoras en aspectos de higiene y potabilización de aguas, estas prevengan la enfermedad. Por este motivo, y al ser una causa muy importante de morbimortalidad infantil a nivel mundial, la vacunación frente a rotavirus se convierte en la estrategia más eficaz.

Actualmente contamos con dos vacunas capaces de prevenir la infección por rotavirus. Estas vacunas, que no interfieren con el calendario vacunal, han mostrado una eficacia cercana al 100% en la prevención de la enfermedad grave producida por rotavirus y del 75% para prevenir las gastroenteritis producidas por rotavirus, independientemente de su gravedad. Además, presentan una eficacia también cercana al 100% en la prevención de hospitalizaciones y visitas a los servicios de urgencias por gastroenteritis. La seguridad de ambas vacunas quedó demostrada mediante dos ensayos clínicos publicados en los que además se descartaba la relación con la invaginación intestinal. Estas vacunas difieren en su diseño, cepas incluidas y en su formulación (Tabla 2).

En marzo de 2010 en EE. UU. se detectó la presencia de partículas de circovirus porcino en estas vacunas, lo que planteó dudas sobre su seguridad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) concluyeron, tras meses de investigación y análisis, que estas partículas no tienen capacidad para infectar al ser humano, no suponen un problema para la salud y, por tanto, no hay motivos para limitar el uso de dichas vacunas.

Por todo esto, hay argumentos razonables para recomendar la vacuna frente al rotavirus de forma universal. A pesar de que la mortalidad es baja en nuestro medio, es inaceptable tratándose de niños sanos para los que existe una vacuna que la puede evitar.

Solo estaría contraindicada en las siguientes situaciones:

- Lactantes con una reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna o a una dosis previa.
- Antecedentes personales de malformación congénita intestinal que predisponga a invaginación intestinal o invaginación intestinal previa.
- Intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.
- Inmunodeficiencia combinada grave.

La vacunación sistemática consiste en la administración por vía oral de dos dosis en el caso de la vacuna monovalente o tres dosis de la vacuna pentavalente.

En el caso de emplear la vacuna monovalente, se administrarán dos dosis por vía oral, a partir de las 6 semanas de edad, con

Tabla 2. Principales diferencias entre las dos vacunas antirrotavirales^{3,9}.

	Rotateq®	Rotarix®
Laboratorio	MSD Vaccines (Europa) Merck and Co., Inc. (EE. UU.)	GlaxoSmithKline Biologicals
Tipo	Pentavalente humana-bovina resortante	Monovalente humana atenuada
Cepas vacunales	Bovina WC3 (G6P7[5]) Reordenadas humana-bovina: G1 × WC3; G2 × WC3 G3 × WC3; G4 × WC3 P[8] × WC3	RIX 4414
Serotipos	G1, G2, G3, G4 y P(8)	G1P(8)
Ruta	Oral	Oral
Pauta/Intervalo	4-10 semanas entre dosis	4-8 semanas entre dosis
Dosis (nº)	3	2
Dosis	Dosis = 2 ml No menos de: 2,2 × 10 ⁶ UI G1 2,8 × 10 ⁶ UI G2 2,2 × 10 ⁶ UI G3 2,0 × 10 ⁶ UI G4 2,3 × 10 ⁶ UI P1[8]	Dosis = 1,5 ml No menos de 10 ⁶ CCID ₅₀
Presentación	Líquida con <i>buffer</i> (citrato y fosfato sódico)	Líquida con <i>buffer</i> (carbonato de calcio)
Edad máxima de vacunación	32 semanas	24 semanas
Nivel socioeconómico de la población estudiada	Alto	Medio- bajo
Pacientes (n)	68 038	63 225
Reducción de hospitalización por rotavirus	95,8% (IC 95: 90,5 a 98,2)	85% (IC 95: 69,6 a 93,5)
Reducción de hospitalización GEA por cualquier etiología	58,9% (IC 95: 51,7 a 65)	42% (IC 95: 29 a 53)
Reducción GEA grave por rotavirus	98% (IC 95: 88,3 a 100)	84,8% (IC 95: 71,1 a 92,7), 100% si puntuación en escala Vesikari >19 (IC 95: 74,5 a 100)

GEA: gastroenteritis aguda; IC 95: intervalo de confianza del 95%.

un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis, debiendo completar la pauta de vacunación antes de las 24 semanas de vida.

En el caso de la vacuna pentavalente, la primera dosis se administrará siempre antes de las 12 semanas de vida. Las dosis siguientes se administrarán con intervalos de 4-10 semanas de forma que se hayan administrado las tres dosis antes de las 32 semanas de vida.

Distintos organismos y sociedades internacionales apoyan la vacunación frente al rotavirus y concluyen que la relación beneficio-riesgo es muy positiva.

Actualmente (marzo de 2019) hay 100 países del mundo que han introducido la vacuna en su calendario sistemático, entre los que se encuentran EE. UU., Reino Unido, Noruega, Bélgica, Austria y Marruecos entre otros.

En España la vacuna frente al rotavirus no se encuentra incluida en el calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, pero está recomendada por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para todos los niños desde el año 2008^{10,11}.

A pesar de que en nuestro país las coberturas vacunales rondan el 50%, el impacto que tiene la vacunación en el descenso de ingresos hospitalarios por gastroenteritis debida a rotavirus es notable, y ronda el 67-71%¹².

CONCLUSIONES

- La infección por rotavirus continúa siendo hoy en día unas de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial.
- El rotavirus no es solo una infección intestinal.
- La vacunación es la medida que más eficacia e impacto tiene en la reducción de esta enfermedad. Sus beneficios son mayores de los esperados.
- Todos los pediatras deberían comunicar e informar a los padres, así como recomendar la vacunación frente al rotavirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Vacunación frente a Rotavirus. Documento de consenso de las sociedades científicas. En: Asociación Española de Pediatría [en línea] [consultado el 05/03/2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/consenso_rotavirus.pdf
2. De Arístegui Fernández J. Rotavirus. En: Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 2006. p. 761-74.
3. Giménez F. Vacuna contra rotavirus. *An Pediatr Contin.* 2006;4:392-5.
4. Matson DO. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnosis of viral gastroenteritis in children. 2013.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics.* 2007;119:171-81.
6. Rivero Calle I GRJ, Martínón Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect.* 2016;72:S98-S105.
7. Committee of Infectious Diseases. Prevención de la infección por rotavirus: directrices para el uso de la vacuna frente a rotavirus. *Pediatrics.* 2007; 63:41-51.
8. European Centre for Disease Control and Prevention. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 05/03/2019]. Disponible en <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>
9. Treanor JJ. Clinical presentation and diagnosis of rotavirus infection. UpToDate Inc., 2013.
10. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2018. *An Pediatr (Barc).* 2018; 88:53.e1-9.
11. CAV-AEP. Rotavirus. En: Manual de Vacunas en Línea de la AEP [en línea] [consultado el 05/03/2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35>
12. Ortigosa del Castillo L, Román Riechmann E. Situación actual de la vacuna frente a rotavirus. *An Pediatr Contin.* 2011;9:320-5.