

# Infección por rotavirus y su prevención mediante vacunas

A. Ballester Sanz, J. Díez Domingo, AM. Gandía Giménez, F. Gamón Gurrea

*Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA).*

*Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP).*

*Valencia.*

---

*Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 4:S115-123*

*Javier Díez Domingo, diez\_jav@gva.es*

## Introducción

La infección por rotavirus es una de las causas más importantes de diarrea y deshidratación en niños. En los países en vías de desarrollo provoca una gran morbimortalidad. En los países desarrollados está mostrando una elevada morbilidad con unos costes sanitarios nada despreciables. En muchos países el impacto sanitario del rotavirus no es conocido por la ausencia de datos epidemiológicos<sup>1,2</sup>.

Rotavirus son reoviridae de unos 100 nm, con una estructura que recuerda una rueda, de ahí su nombre, *rota*. Presenta tres capas: la cápsula externa, la cápsula intermedia y el core, que envuelven a 11 segmentos de ARN de doble cadena, que codifica seis proteínas estructurales (VP 1 a 4, y 6-7) y cinco proteínas no estructurales (NSP1-5). De las proteínas estructurales, la VP7 (glicoproteína o proteína G) y la VP4 (proteasa o proteína

P) conforman la capa externa y definen el serotipo del virus. Además, son los antígenos mayores para la neutralización viral. La proteína VP6 es la más abundante porque conforma la cápsula intermedia y es la utilizada en los estudios de detección del virus, y permite su clasificación en serogrupos, que son denominados de las letras A a la G. En humanos sólo se detectan los A, B y C, siendo el serogrupo A el más claramente relacionado con la producción de diarrea. De las proteínas no estructurales, la NSP4 es un factor de virulencia primordial, aunque no el único.

Los rotavirus se clasifican en serotipos G y P, basándose en las diferencias de las proteínas de la cápside la VP7 (G) y la VP4 (P). Los serotipos P, además, se subdividen en genotipos que se expresan entre corchetes. Los serotipos G 1-4 y los genotipos P[8] y P[4] predominan en todo el mundo<sup>2-4</sup>.

## **Clínica**

Los rotavirus producen gastroenteritis agudas caracterizadas por la aparición brusca de diarrea, vómitos y fiebre. La diarrea dura de 3 a 8 días y es autolimitada, si bien se han descrito diarreas prolongadas de hasta 22 días. La diarrea por rotavirus parece que es más grave que la producida por otros virus, y se asocia con frecuencia a deshidratación y hospitalización.

Existen muchas infecciones asintomáticas, sobre todo en niños menores de 3 meses y en niños mayores y adultos. No se entiende bien el porqué de la escasa virulencia en neonatos, parece que la presencia de anticuerpos maternos y la inmadurez del tracto intestinal del neonato pueden tener importancia. Las infecciones repetidas por rotavirus serían la causa del alto número de infecciones asintomáticas en niños mayores<sup>2-4</sup>.

## **Epidemiología. La gran desconocida**

### **A. Una enfermedad universal**

El virus se transmite fundamentalmente por vía fecal-oral y es altamente contagioso. Las medidas higiénicas bloquean sólo parcialmente la transmisión, por ello prácticamente la totalidad de los niños se infectan por rotavirus en la primera infancia. En estudios de cohortes prospectivos

la incidencia de diarrea por rotavirus varía de 0,07 a 0,8 episodios por niño y año, y prácticamente todos los niños tuvieron diarrea por RV antes de los 24 meses. La mayoría de las infecciones en los primeros tres meses de vida son asintomáticas, mientras que los que se infectan por primera vez tras esta edad son sintomáticos. Dado que la infección natural confiere inmunidad parcial a la enfermedad en exposiciones siguientes, y dado que la protección aumenta con cada exposición, la mayor incidencia de enfermedad por rotavirus ocurre entre los 3 meses y los 2 años de edad, disminuyendo posteriormente las infecciones sintomáticas<sup>2,5</sup>. En los países desarrollados, el 80% de los niños desarrollan diarrea por rotavirus en los primeros tres años de vida, ocurriendo la mayor incidencia en el segundo año<sup>1,2</sup>. En los países templados, la diarrea por rotavirus ocurre predominantemente en invierno, con prácticamente ausencia de casos fuera de esta época.

### **B. Una enfermedad potencialmente grave**

Se estima que en todo el mundo los rotavirus suponen el 20 al 70% de las causas de hospitalización por diarrea y hasta el 20% de las muertes.

En el año 2003, Parashar y cols.<sup>6</sup> hicieron una revisión de la bibliografía y esti-

maron que los rotavirus provocan, en todo el mundo, 111 millones de episodios anuales de diarrea que, por su banalidad, no requieren atención médica, 25 millones de episodios que requieren visita en Atención Primaria, dos millones de hospitalizaciones y alrededor de medio millón de muertes cada año.

Basándose en este modelo de cálculo, en el Congreso ESPID de Valencia se presentó la estimación del impacto de infección por rotavirus en Europa<sup>7</sup>. No obstante, las hospitalizaciones por GERV varían mucho no sólo entre países desarrollados y en vías de desarrollo, sino entre países con riqueza similar.

### C. Un virus cambiante

Respecto a la distribución por serotipos o genotipos, hay variaciones geográficas. El G1P[8] es el predominante en todo el mundo, alcanzando un 53% de las cepas aisladas<sup>2-4,8</sup>, seguido por el G3P[8] (14%), G2P[4] (11%) y G4P[8](5%). Hay otros serotipos que se detectan ocasionalmente, y recientemente se han detectado casos de G5, G8, G9 y G10, con una variedad de genotipos P, e incluso algunos de éstos ha sido el predominante en una zona geográfica en algún año. Esto muestra que estos genotipos son más frecuentes y son potencialmente más importantes de lo que se pensaba a principio de la década

pasada. Especialmente llamativo ha sido el aislamiento del serotipo G9 en algunos países de Asia, Europa y en EE.UU. que ha alcanzado el 13% de los aislamientos en algún estudio, y se presenta con al menos cinco genotipos. Es, por tanto, posible que G9 sea el quinto serotipo en importancia globalmente que ha emergido recientemente o no se diagnosticaba en el pasado por una vigilancia inadecuada.

### D. En España... el gran desconocido

Existe muy poca información de calidad sobre la situación del rotavirus en España. En diversos estudios hospitalarios el rotavirus supone de un 20 a un 46% de las diarreas atendidas en menores de 3 años<sup>9-11</sup>.

Respecto a las hospitalizaciones se han analizado de diversas formas y se ha publicado una tasa de ingresos por 1.000 niños menores de 5 años que oscila del 1 al 3,11.

En Atención Primaria se ha presentado un estudio de incidencia en niños menores de 6 años, con una incidencia de GEA por rotavirus que acuden a consultas de Atención Primaria de 138 casos por 1.000 niños menores de cinco años, siendo la máxima incidencia es en los niños de 1 año de edad con 238 casos por 1.000 niños año, los serotipos

hallados en este estudio fueron el G1 en el 86% y el G4 el resto<sup>11</sup>.

### E. Impacto sobre el sistema sanitario

En los países templados, la enfermedad presenta una estacionalidad marcada, con picos en otoño e invierno que coinciden con epidemias de gripe, de bronquiolitis por VRS, etc. (lo que supone un incremento de la carga asistencial, tanto en Atención Primaria como en los hospitales, donde la sobrecarga de ingresos favorece la infección nosocomial<sup>12,13</sup>).

Se han descrito brotes de gastroenteritis por RV de origen nosocomial en hospitales<sup>14</sup>, guarderías e instituciones<sup>15,17</sup>. Además, cuando se estudia prospectivamente la incidencia de infecciones nosocomiales, resulta de mayor incidencia de la estimada *a priori*<sup>18</sup>, e incluso provoca reingresos<sup>19</sup>.

Respecto al impacto económico de la infección por RV en la sociedad también está poco estimada (y subestimada). En EE.UU. se ha constatado que consume abundantes recursos sanitarios y sociales<sup>20</sup>, siendo éstos el triple de los anteriores. En Europa se ha analizado en pocos países y, además, debido a los diferentes sistemas sanitarios y sociales, sus resultados no son representativos de lo que ocurre en España, si bien pueden orientarnos. En el Reino Unido<sup>21</sup> se ha

estimado un coste global de 84 millones de euros, en Francia el coste para el sistema sanitario es de 28 millones<sup>22</sup>, y en Irlanda se ha estimado un coste de 728 euros por caso de hospitalización<sup>23</sup>.

Es fundamental realizar estudios farmacoeconómicos que permitan estimar la necesidad de prevención de esta infección.

### Vacunas de rotavirus.

#### La mejor prevención

Dada la universalidad de la infección y el desconocimiento de los factores de riesgo de enfermedad grave en los países desarrollados, se ha considerado la vacuna como la mejor forma de prevenir la enfermedad. Existen varias vacunas en desarrollo, si bien nos referiremos únicamente a aquellas que están pendientes de registro en Europa: Rotateq® de Sanofi-Pasteur-MSD y Rotarix® de GSK.

Rotateq® es una vacuna pentavalente, con virus recombinados de la unión de una cepa de rotavirus bovino (WC3) y otra humana, de forma que están incluidos los genotipos G1, G2, G3, G4 y P1A[8]<sup>24</sup>. Los estudios de eficacia publicados demuestran que es una vacuna segura y eficaz. La eficacia frente a cualquier tipo de diarrea por rotavirus es del 75%, siendo la protección prácticamente del 100% para la gastroenteritis gra-

ve (según un sistema de puntuación de gravedad)<sup>25</sup>. En cuanto a los efectos adversos, en los 14 días tras la vacuna presentaron una incidencia de fiebre, irritabilidad, vómitos o diarrea similar a la observada en el grupo placebo en estudios en que no se administraba la vacuna conjuntamente con otra vacuna infantil. La vacuna se administra por vía bucal y los ensayos clínicos se han realizado con la administración de tres dosis separadas al menos un mes.

En un ensayo clínico fase III, con la inclusión de más de 70.000 pacientes no se observó ninguna relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de invaginación intestinal<sup>26</sup>. Asimismo, se demostró que puede administrarse conjuntamente con las vacunas utilizadas en el calendario vacunal español sin incrementar los efectos adversos ni disminuir la eficacia.

Cuando se analiza la eficacia por serogrupos, se ha podido demostrar una alta protección frente al G1 además de una clara tendencia a disminuir el número de casos por otros serogrupos. En este ensayo clínico, realizado en Europa, en EE.UU. y en Sudamérica, se ha demostrado la eficacia también en países en vías de desarrollo.

La vacuna Rotarix® está elaborada con rotavirus humanos atenuados mediante

pases en cultivos celulares. La cepa es G1 P1A[8] y ha demostrado una eficacia del 70-73% frente a cualquier tipo de diarrea por rotavirus, y del 86-90% de la diarrea grave (según el sistema de puntuación de Vesikari). Dado que el sistema de puntuación de la gravedad de las dos vacunas es diferente, las diferencias de eficacia entre vacunas deben analizarse con cautela.

La vacuna se administra por vía bucal y se requieren dos dosis para completar la vacunación. Los estudios de fase III realizados en Finlandia y Sudamérica, que han incluido más de 60.000 niños, han demostrado que la vacuna es segura, no tiene relación temporal con invaginación intestinal<sup>27</sup> y que, aunque el rotavirus que contiene es G1, puede haber inmunidad cruzada con, al menos, el serotipo G9. Asimismo también tiene buena compatibilidad con la administración conjunta con las vacunas de nuestro calendario de vacunación.

Dada la relación temporal que hubo entre la anterior vacuna de rotavirus (Rotashield®) con la invaginación intestinal, cuando las nuevas vacunas comiencen a utilizarse deberán administrarse a los niños pequeños y no estará recomendado comenzar una pauta de vacunación a edades superiores a 6 meses, donde la incidencia de invaginación aumenta, ya que se correrá el peligro de

relacionar cualquier caso de invaginación intestinal con las nuevas vacunas.

### **Las vacunas de rotavirus en España. Implicaciones para el pediatra de Primaria y para Salud Pública**

La OMS considera prioritario el desarrollo de la vacuna del rotavirus, y se han hecho alianzas con los CDC de los EE.UU. el GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) y el PATH (Programa para la Tecnología Apropriada para la Salud) para el desarrollo de nuevas vacunas y económicamente accesibles para su uso apropiado en los países en desarrollo. Esta vacuna disminuirá la mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo si en algún momento tienen capacidad de vacunar a sus niños.

El desarrollo de nuevas vacunas es un proceso largo y costoso, ya que se requieren abundantes datos de eficacia y de seguridad; por tanto, el precio final con el que se comercializan las dosis no es bajo, y posiblemente imposible de financiar por países menos desarrollados. Tampoco organizaciones como la OMS o el GAVI, que compran las vacunas para los más desfavorecidos, tendrán posibilidad material de comprar estas vacunas, al menos hasta que las compañías farmacéuticas, que tanto han invertido en su desarrollo, recuperen la inversión.

Esta recuperación de la inversión ocurriría si la vacuna se vendiera mayoritariamente en los países desarrollados.

¿Qué se podría esperar de la vacuna del rotavirus en los países desarrollados como España? Dado que el objetivo de estas vacunas es prevenir la enfermedad grave en los países industrializados, en los que la enfermedad no conlleva mortalidad, sino consumo de recursos, el objetivo será mejorar la calidad de vida de los ciudadanos y ahorrar costes. La decisión de incorporar la vacuna al calendario vacunal será un proceso complejo que deberá tener en consideración variables epidemiológicas, económicas, programáticas y subjetivas.

Entre las epidemiológicas, el análisis del impacto de la enfermedad, la incidencia por edades, y la importancia de la infección nosocomial serán claves. Con estos datos se permitirá analizar el impacto económico de la enfermedad en una sociedad, y hacer análisis de comparación con otras intervenciones de Salud Pública.

El análisis de las distintas pautas de administración de vacunas, de los efectos de la coadministración y la posibilidad de incorporación de una nueva vacuna en el calendario será también clave en el proceso de decisión.

Las necesidades sociales también serán importantes. La percepción social de

la enfermedad por rotavirus y el interés político por la vacuna serán datos también importantes para el futuro de la vacunación de rotavirus.

Existe todavía poca información del impacto del rotavirus en la sociedad española. Hay muy pocos estudios que analicen la epidemiología del rotavirus en Atención Primaria y, por tanto, los pediatras de Primaria desconocemos la carga de consultas que tenemos por GEA por rotavirus.

Hay más estudios que analicen las hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus, pero la infección nosocomial está muy poco estudiada. Excepto el estudio llevado a cabo en el hospital Severo Ochoa de Leganés<sup>18</sup> no hay datos disponibles en España. En éste se describe una prevalencia de GEA nosocomial por RV en el 9% de los niños ingresados en lactantes en un periodo de estudio de un año, y el 8% de los ingresados sin GEA presentan eliminación fecal por RV durante el ingreso. En Francia, donde es una entidad más estudiada, encuentran que el 49 al 69% de la GEA nosocomial es por rotavirus, y que hasta el 50% de los niños hospitalizados con diagnóstico de GEA por rotavirus fueron contagiados en el hospital<sup>19</sup>. La infección nosocomial incrementa, además, la estancia hospitalaria en una media de cinco días

y se producen reingresos hasta en el 27% de las infecciones. Por tanto, un mayor conocimiento de las infecciones nosocomiales es imprescindible para calcular adecuadamente el impacto social del rotavirus.

Sería conveniente que nos interesásemos por este virus ya que en caso que las autoridades sanitarias decidan incorporar esta vacuna en el calendario vacunal, los padres deberán estar informados de la patología de rotavirus. Un programa de vacunación tiene éxito si todas las partes implicadas (autoridades sanitarias, sanitarios, padres y medios de comunicación) están interesadas en la vacuna y apoyan el programa. Por tanto, dentro de la educación sanitaria de los padres sería interesante comenzar a hablar de las diarreas, los rotavirus y su posible prevención. Evitaremos hablar de la vacuna de la diarrea, ya que previene de aproximadamente el 25% de éstas, el resto de otra etiología. Los padres deberán comprender bien este hecho para que no rechacen la vacuna por ausencia de efectividad. Además, deberemos ser capaces de explicar la seguridad de la vacuna, ya que aquellos padres más interesados habrán leído sobre la relación de la anterior vacuna de rotavirus con la invaginación intestinal.

## Vigilancia epidemiológica. Antes y tras la vacunación

Los sistemas de vigilancia epidemiológica deben mejorarse inmediatamente, lo que permitirá responder a dudas presentes, tales como la epidemiología de la enfermedad, los costes, los genotipos circu-

lantes, etc. Además, se deberá mantener tras la introducción de la vacuna, ya que orientará hacia el grado de protección cruzada de los distintos genotipos así como la aparición de nuevas cepas. Además, permitirá analizar la efectividad de las vacunas, de otra forma imposible de calcular.

---

## Bibliografía

1. Clark HF, Offit PA, Glass RI. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W: *Vaccines*. Fourth Edition, Philadelphia Saunders/Elsevier, 2004: 1327-1345.
2. Glass RI, Bresee JS, Parashar U, Turcios R, Fischer T, Jiang B, Widdowson MA, Gentsch J. Rotavirus vaccines: past, present, and future. *Arch Pediatr*. 2005;12:844-847.
3. Román Riechmann E. Vacunación frente a rotavirus. En: Comité Asesor en Vacunas (Eds). *Vacunas en Pediatría*, 2005. 3ª Edición. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2005. p. 602-627.
4. De Aristegui Fernández J. Rotavirus. En: De Aristegui J (Ed). *Vacunaciones en el niño; de la teoría a la práctica*. Bilbao: Ciclo Editorial SA; 2004. p. 761-774.
5. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335: 1022-1028.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:565-572.
7. Verstraeten T, Wolleswinkel-Van Den Bosch JH. Burden of rotavirus disease in the new Wu-
- ropan Union. 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain. May 18-20, 2005.
8. Santos N, Hoschino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005; 15:29-56.
9. Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88:72-76.
10. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyáñez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine*. 2004; 22:2221-2225.
11. Díez Domingo J, Oryáñez I, Ballester Sanz A, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain. May 18-20, 2005.
12. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr*. 1999;Suppl 426:14-19.
13. Maille L, Beby-Defaux A, Bourgoin A, Koulmann L, Eucher V, Cardona J, et al. Nosoco-



mial infections due to rotavirus and respiratory syncytial virus in pediatric wards: a 2-year survey [French]. *Ann Biol Clin*. 2000;58:601-606.

14. Noone C, Banatvala JE. Hospital acquired rotaviral gastroenteritis in a general paediatric unit. *J Hosp Infect*. 1983;4:297-299.

15. Fischer TK, Molbak K. The cost of an outbreak -an example from a Danish day care setting. *Vaccine*. 2002;20:637-638.

16. Edmonson LM, Ebert JO, Evans JM. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population. *J Am Med Dir Assoc*. 2000;1:175-179.

17. Gellert GA, Waterman SH, Ewert D, Oshiro L, Giles MP, Monroe SS, et al. An outbreak of acute gastroenteritis caused by a small round structured virus in a geriatric convalescent facility. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:459-464.

18. Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, García García ML, Sánchez Fauquier A. Gastroenteritis nosocomial e infecciones asintomáticas por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr*. 2004;60:337-343.

19. Thuret A, Patural H, Berthelot P, Benzait F, Martin I, Jusot J-F, et al. Prospective follow-up of hospital-acquired diarrhea in 28 paediatric wards of the south-east part of France during a winter season. [French]. *Pathol Biol*. 2004;52:131-137.

20. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA*. 1998;279:1371-1376.

21. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gomara M, Flood C, Hughes CA, Dalrymple J, Gray J, Mugford M. Infantile gastroenteritis in the community: a cost of illness study. 23rd Annual Meeting of the

European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain, May 18-20, 2005. (Abstract Book, p. 24725).

22. Melliez H, Boelle P-Y, Baron S, Mouton Y, Yazdanpanah Y. Mortality, morbidity, and cost of rotavirus infections in France. [French]. *BEH* 2005; 35:175-176.

23. Lynch M, O'Halloran F, Whyte D, Fanning S, Cryan B, Glass RI. Rotavirus in Ireland: national estimates of disease burden, 1997 to 1998. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:693-698.

24. Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl 1):S17-21.

25. Vesikari T, Matson D, Dennehy P, Santosham M, Rodriguez Z, Goveia M, et al. Protection against rotavirus gastroenteritis of multiple serotypes by a pentavalent (human-bovine) reassortant rotavirus vaccine (PRV). 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain, May 18-20, 2005. (Abstract Book, p. 24746).

26. Vesikari T, Matson D, Van Damme P, Heyse J, Dallas M, Goveia M, et al. Incidence of intussusception with the pentavalent (human-bovine) reassortant rotavirus vaccine (PRV) is similar to placebo. 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain, May 18-20, 2005. (Abstract Book, p. 24748).

27. Vesikari T, O'Ryan M, Abate H, Costa Clemens S-A, Espinoza F, Gillard P, et al. Overcoming the safety hurdle: the rotavirus vaccine RIX4414 is not associated with intussusception. 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain, May 18-20, 2005. (Abstract Book, p. 24745).

