

Rotavirus

LÚCIA HELENA DE OLIVEIRA
Y MARIA TEREZA DA COSTA OLIVEIRA

Rotavirus

Lúcia Helena De Oliveira

Asesora de nuevas vacunas, Unidad de Inmunización/FGL, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Washington, DC

Maria Tereza da Costa Oliveira

Consultora, Unidad de Inmunización/FGL, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Washington, DC

Introducción

A nivel mundial, el rotavirus es la principal causa de diarrea grave deshidratante en niños menores de 5 años¹. Desde 2006 se cuenta con dos vacunas antirrotavíricas que, a enero de 2018, han sido introducidas en 93 países de todo el mundo². Varios países que han puesto en marcha vacunación infantil sistemática contra el rotavirus han documentado una incidencia tremenda en enfermedad por diarrea grave y rotavírica que requiere de hospitalización. Por otra parte, algunos países de la Región de las Américas, entre ellos México, Brasil y Panamá, han documentado disminuciones marcadas del 22% al 50% en la mortalidad por diarrea entre los niños menores de 5 años tras la introducción de la vacuna¹.

Agente Etiológico

Los rotavirus pertenecen a la familia *Reoviridae*, género *Rotavirus*. Las partículas virales fueron identificadas por primera vez por Bishop y colegas mediante visualización directa con microscopía electrónica en 1973, a partir de muestras de biopsia de mucosa intestinal duodenal^{3,4} y de heces^{4,5} de niños con diarrea aguda. Las partículas virales presentan una morfología típica, semejante a una rueda de carreta a partir de la cual investigadores propusieron la denominación de "rotavirus"⁶⁻⁸. Tienen un diámetro de 80nm a 100nm, estructura icosaédrica, cápside proteica de tres capas y carecen de envoltura viral, lo que las torna más resistentes a solventes lipídicos y otras condiciones ambientales adversas, gracias a lo cual son muy estables y pueden permanecer viables en el medio ambiente por semanas o meses de no mediar desinfección^{4,9}.

El genoma viral está constituido por 11 segmentos de ARN de doble cadena, los cuales están contenidos en una cápside nuclear. Los segmentos del genoma viral codifican seis proteínas estructurales: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7; y 6 proteínas no estructurales: NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 y NSP6; a excepción del segmento 11, el cual codifica dos proteínas (NSP5 y NSP6)^{4,8}.

La cápside intermedia está constituida por la proteína VP6, codificada por el segmento 6, la cual es la más abundante en el virión y es la base para la clasificación de los rotavirus en serogrupos, que oscilan entre A y H, y para la identificación serológica mediante prueba de ELISA^{4,10}. Los grupos A, B, C y H se han descrito en humanos y animales, mientras que los demás (D-G) se han encontrado solamente en animales (mamíferos

y aves)^{4,11}. El grupo A ha sido identificado como el de mayor importancia en salud pública ya que es causa significativa de diarrea grave en niños pequeños a nivel mundial^{4,11,12}.

Cada serogrupo se clasifica en varios genotipos, según está determinado por las proteínas VP4 (proteína P) y VP7 (proteína G) ubicadas en la cápside externa. Estas proteínas contienen múltiples epítomos antigénicos que inducen la síntesis de anticuerpos neutralizantes y, por lo tanto, pueden incidir en la eficacia de las vacunas antirrotavíricas^{4,8,9}. Se describieron 27 genotipos para la proteína G y 37, para la proteína P, entre los cuales las combinaciones G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] representan el mayor número de casos. Dado que la mayoría de los genotipos circulan de manera concomitante durante una estación, se facilita la presentación de redistribuciones virales (*reassortment*) que junto con las mutaciones y reorganizaciones del genoma son considerados los principales mecanismos de evolución de la diversidad genética de los rotavirus¹³⁻¹⁵.

Patogenia

El modelo de transmisión del rotavirus es poco conocido, aunque la diseminación se realiza a través del contacto entre las personas (transmisión oral y fecal), por fómites contaminados o a través de aerosoles respiratorios¹⁶⁻¹⁸. La replicación viral ocurre en el epitelio vellosos del intestino delgado, donde avanza de la parte proximal hacia la distal^{9,17}.

Se han descrito dos mecanismos principales para la presentación de diarrea: osmótico y secretorio. La infección por el rotavirus produce una necrosis extensa del epitelio entérico, lo que resulta en una disminución de la absorción intestinal de sodio, glucosa, agua, lactosa y sacarosa e induce una diarrea isotónica^{9,11,19}. Esto es seguido por la hiperplasia reactiva de las células de las criptas que se acompañan de un aumento de la secreción intestinal lo que también contribuye a la gravedad de la diarrea^{4,19}.

El mecanismo secretorio se produce a partir de la liberación de la proteína NSP4 que actúa como una enterotoxina vírica, además de cumplir su función en la replicación vírica y morfogénesis intracelular. Este efecto enterotóxico se produce en células no infectadas cuando interfieren con el metabolismo del ion Ca²⁺, incrementando su concentración intracelular y alterando la homeostasis electrolítica, lo que explica la diarrea intensa que se observa aún antes de cualquier cambio histopatológico en el epitelio e incluso en la ausencia de un daño muy extenso^{4,11,19}.

El sistema nervioso entérico también puede estar relacionado con la diarrea por rotavirus, ya que se ha observado que sustancias que bloquean este sistema alivian los síntomas diarreicos. Asimismo, si bien la viremia parece ser frecuente, la enfermedad sistémica es de presentación inusual, sugiriendo que la diseminación del rotavirus a otros órganos podría darse, de manera coincidente, con la enfermedad sistémica ocasionada por otros organismos^{4,19}. En síntesis, la diarrea producida por el rotavirus es un mecanismo complejo que implica mecanismos de malabsorción, hipersecreción y alteración de la permeabilidad y motilidad intestinal. La gravedad de la enfermedad guarda relación con características del virus y del hospedero^{4,11,19}.

La infección por rotavirus desencadena una respuesta inmunitaria local intestinal y sistémica, a pesar de ser una infección que afecta primordialmente a la mucosa intestinal²⁰. La primoinfección por rotavirus produce una inmunidad humoral específica, homotípica, la que usualmente no es permanente. Se ha observado que, al cabo de la primera infección natural, el 38% de los niños afectados presentaron protección frente a una infección subsecuente, el 77% estuvieron protegidos contra la presentación de diarrea y el 87% contra diarrea intensa. Las infecciones subsecuentes producen inmunidad homotípica y heterotípica, brindan mayor protección y son usualmente menos intensas que la primera^{9,21-23}.

Período de incubación y transmisibilidad

La transmisión es principalmente por vía fecal y oral^{9,24-25}. El período de incubación es relativamente corto, por lo general menos de 48 horas, y el inicio de la enfermedad es súbito^{9,11,19}. La transmisibilidad es alta ya que se requiere de un inóculo infeccioso bajo y el número de virus excretados en la diarrea es muy alto, alcanzando hasta 10^{11} partículas virales/mL de heces antes y después del inicio de los síntomas, durante la fase aguda de la enfermedad^{19,24}. La excreción vírica comienza antes del inicio de los síntomas y continúa aún después de la finalización de la diarrea; según estudios con inmunoensayos oscila entre 4 y 29 días, con una mediana de 7 días, mientras que con pruebas moleculares (PCR) se ha detectado la excreción vírica durante 4 a 57 días, con una mediana de 10 días⁴. La partícula vírica es muy resistente al medioambiente, donde puede ser viable hasta por 10 días en superficies secas y 4 horas en las manos humanas²⁵.

Características clínicas

La enfermedad por rotavirus es más frecuente y de mayor gravedad en los niños de 3 a 36 meses de vida²⁶. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de si es la primera infección o si se trata de una reinfección. La infección puede ser asintomática, causar diarrea acuosa autolimitante o producir un cuadro de diarrea intensa acompañada de fiebre y vómitos. Otros cuadros son bastante inusuales, como la afección del sistema nervioso central, hepatitis e infecciones crónicas. La primera infección, luego de los primeros tres meses de vida, suele ser la más grave^{9,16,23,26}. La diarrea usualmente dura de tres a ocho días, con 10 a 20 episodios diarios. La fiebre y los vómitos se presentan con mayor frecuencia durante los primeros días. La fiebre suele ser baja, aunque hasta un tercio de los niños podría alcanzar temperaturas mayores a 38.5°C y 39.0°C, con el consecuente riesgo de presentar convulsiones febriles. Los vómitos se presentan en el 80% a 90% de los casos de diarrea intensa; usualmente son fuertes y duran menos de un día^{9,16,23,27}. La diarrea por rotavirus suele estar más asociada con deshidratación y hospitalización que las producidas por otros agentes^{4,27}. La infección de personas inmunodeprimidas por trasplante de médula ósea o de otros órganos suele presentar excreción vírica prolongada, así como cuadros intensos y mayor riesgo de muerte^{4,9}.

La diarrea por rotavirus es semejante clínicamente a las diarreas producidas por otros agentes, por lo que la confirmación del caso requiere de pruebas de laboratorio, entre las que se destacan los inmunoensayos como la prueba ELISA o las pruebas rápidas a partir de pruebas de aglutinación, usualmente realizadas en muestras de heces^{9,19}. El tratamiento está principalmente orientado a la rehidratación del paciente, ya sea por vía oral o parenteral, al cual se recomienda agregar zinc ya que se ha demostrado que reduce la duración de la diarrea. Para la rehidratación oral se recomienda el uso sales de rehidratación oral de baja osmolaridad^{18,19}.

Epidemiología

La infección por rotavirus es la principal causa de diarrea en el mundo en menores de 5 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, lo que sugiere que para evitar la infección solamente el mejoramiento de los servicios de saneamiento no es suficiente, habida cuenta de que los virus afectan por igual diferentes áreas geográficas, grupos sociales o étnicos^{7,9,11,28}. En países de ingresos bajos, la mediana de edad para la infección primaria por rotavirus oscila entre los 6 y los 9 meses de vida (el 80% ocurre en lactantes <1 año de edad) mientras que en países de ingresos altos, si bien la mayoría aún ocurre durante la infancia (el 65% ocurre en lactantes <1 año de vida), el primer episodio se puede demorar ocasionalmente hasta los 2 a 5 años de edad^{18,29}.

A abril de 2016, la Organización Mundial de la Salud calcula que, a nivel mundial, en 2013, murieron 215.000 (197.000–233.000) niños debido a la infección por rotavirus, en comparación con 528.000 (465.000 – 591.000) en 2000, pero aún se trata de la causa más importante de mortalidad por diarrea.¹ Cerca del 90% de estas muertes ocurrieron en países de ingresos bajos, en particular en África y Asia¹⁸. Los cálculos nacionales de muertes atribuibles al rotavirus en niños menores de cinco años de edad oscilaron entre 47.100 (India) y menos de cinco muertes (79 países). Veintidós por ciento de todas las muertes por rotavirus en menores de cinco años de edad ocurrieron en la India. Cuatro países (India, Nigeria, Pakistán y la República Democrática del Congo) representaron cerca de la mitad (49%) de todas las muertes por rotavirus en menores de cinco años de edad en 2013. A nivel mundial, estas 215.000 muertes de niños por rotavirus representaron cerca del 3,4% de todas las muertes infantiles y la tasa de mortalidad por causas específicas (muertes por rotavirus de menores de cinco años de edad por 100.000 en la población menor de cinco años de edad) fue de 33.¹

Antes de que la vacuna estuviese disponible, se estimaba que uno de cada cinco niños recibía atención médica y que uno de cada 50 a 70 era hospitalizado en los primeros 5 años de vida por causa de la infección inducida por el rotavirus³⁰. Esto representaba un total de 114 millones de episodios de gastroenteritis que requerían de tratamiento domiciliario, 24 millones de consultas médicas y 2,4 millones de hospitalizaciones en menores de 5 años a nivel mundial³¹. Asimismo, se ha establecido que la enfermedad tiene un patrón estacional y se manifiesta con mayor frecuencia en los meses de invierno⁹.

A nivel mundial, los genotipos más prevalentes son G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8]. La distribución de los genotipos varía con las estaciones o años³². El G1P[8] es el genotipo aislado con mayor frecuencia sujeto a variación estacional y regional.³²

En América Latina y El Caribe, antes de la introducción de la vacuna antirrotavírica, ocurrían anualmente 15.000 muertes, 75.000 hospitalizaciones y 10 millones de casos de diarrea por rotavirus. Datos de vigilancia epidemiológica en 11 países y territorios mostraron que la mediana de positividad para rotavirus en los casos hospitalizados fue de 31,5% y 39,0% en 2006 y 2007, respectivamente³³. Un metanálisis realizado con estudios publicados entre 1990 y 2009 mostró que el porcentaje de positividad para rotavirus en pacientes hospitalizados fue del 29,7%¹². En 2011, la vigilancia epidemiológica mostró una mediana de positividad en 15 países de 19,0%, después de la introducción de la vacuna en varios países de la región³⁴.

La mortalidad por rotavirus estimada para el período 2005–2007 en América Latina para 10 países de la región mostró que uno de cada 2.874 menores de 5 años falleció por esta causa, con un total de 3.492 muertes y una tasa del 34,8 por 100.000 menores de 5 años, lo cual fue congruente con estimaciones publicadas por la Organización Mundial de la Salud en 2004^{28,33}. La tasa de mortalidad calculada en un metanálisis con datos de 22 países para el periodo 1977–2009 fue de 88,2 (79,3–97,1) por 100.000 menores de 5 años¹².

Así como se ha observado en otros países, se ha identificado un comportamiento estacional, con un mayor número de casos y porcentaje de positividad entre los meses de noviembre y marzo en los países del hemisferio norte, mientras que en los países del hemisferio sur la mayor frecuencia de casos se da entre los meses de mayo a setiembre³³.

Los genotipos de circulación más frecuente en América Latina y El Caribe para el período 2005–2007 fueron G1P[8] (32,0%), G9P[8] (20,9%) y G2P[4] (18,3%), según información del sistema de vigilancia⁵⁰. Información semejante a la publicada en un metanálisis del 2011 para el periodo anterior a 2010 mostró que los genotipos más frecuentes fueron G1P[8], 17,9% (12,2% –24,4%), G2P[4], 9,1% (4,9%–14,5%) y G9P[8], 8,8% (4,1%–15,0%)¹².

Disponibilidad de vacunas

Los esfuerzos para encontrar una vacuna contra el rotavirus comenzaron alrededor de 1970, impulsados por el reconocimiento de la OMS, en 1979, del rotavirus como una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil^{11,35}. No obstante, no fue sino hasta febrero de 1998 que se concedió la licencia a la primera vacuna tetravalente en los Estados Unidos (G1–G4) en un esquema de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses) para prevenir las diarreas por rotavirus³⁵. Sin embargo, la vacuna fue suspendida en julio de 1999 por recomendación de los Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos por la detección de casos de invaginación intestinal ocurridos después de la vacunación. No hubo nuevos casos luego de que se suspendiera la administración de la vacuna³⁶. Años después, se concedió la licencia a dos vacunas nuevas, las cuales han mantenido un perfil de toxicidad excelente¹⁸.

Vacuna contra el rotavirus del grupo A (RVA)

Las dos vacunas actualmente disponibles en el mercado internacional contra el RVA son: 1) una monovalente (G1P[8]), de virus atenuados, comercializada con el nombre de Rotarix™ (GlaxoSmithKline); y 2) otra pentavalente (G1–4 P[8]) de virus genéticamente modificado con el nombre de Rotateq™ (Merck). Otras dos vacunas (fabricada por el Instituto Lanzhou de Productos Biomédicos Lanzhou de China) y Rotavin-M1 (fabricada por Polyvac de Vietnam) no están disponibles en el mercado internacional¹⁸.

La vacuna monovalente (RV1)

La vacuna RV1 contiene una cepa de virus vivos humanos del genotipo G1P[8], el cual fue atenuado mediante 43 pasajes en cultivo histórico, resultando en la cepa atenuada RIX4414, la cual es replicada en células Vero. La vacuna se administra oralmente en un esquema de dos dosis, con la primera dosis aplicada entre las 6 y las 14 semanas de vida y la segunda, luego de un intervalo mínimo de cuatro semanas después de la primera dosis. De acuerdo con las recomendaciones del laboratorio productor, la segunda dosis de la vacuna se debe aplicar antes de las 24 semanas de vida^{18,37}.

Los primeros ensayos clínicos fueron realizados en Finlandia, con la participación de 63.225 niños. Tuvieron una eficacia del 42% (29,0%–53,0%) para reducir las hospitalizaciones por diarrea de cualquier etiología. En América Latina y en Asia la eficacia osciló entre el 70,0% y el 85,0% para diarrea por RVA y entre el 85,0% y el 93,0% para diarrea intensa por RVA. Asimismo, demostró ser una vacuna inocua, sin presentar riesgo excesivo de invaginación intestinal en los niños vacunados. La primera licencia para su uso se otorgó en México en 2004 y luego siguieron otros países de Europa y América^{9,37,38}.

La vacuna pentavalente (RV5)

La vacuna RV5 fue elaborada a partir de un virus atenuado bovino WC3, genotipo GXPY. Este genotipo fue genéticamente modificado en el laboratorio y se le incorporaron los genotipos G1–G4 y P[8] de origen humano. De esta manera, cuatro de las cepas incluidas expresan una de las proteínas humanas, VP7 G1–G4, y la proteína bovina VP4 P7[5], mientras que la quinta cepa expresa la proteína humana VP4 P1A[8] y la proteína bovina VP7 G6. Se mantienen en cultivos de células Vero^{18,39}.

La vacuna es de administración oral en un esquema de tres dosis. De acuerdo con las recomendaciones del productor, la primera dosis debe ser administrada entre las 6 y las 12 semanas de vida, y las dosis subsecuentes en intervalos de cuatro a diez semanas. Se recomienda la aplicación de las tres primeras dosis antes de las 32 semanas de vida^{18,40}.

Esta vacuna fue aprobada en ensayos clínicos en más de 70.000 niños, principalmente en los Estados Unidos y Finlandia, aunque también se realizaron estudios en América del Sur, Europa y Asia. Los ensayos clínicos mostraron una eficacia del 94,5% (92,2% – 96,6%) en la reducción de las hospitalizaciones y consultas a unidades de emergencias por diarreas inducidas por el RVA. Otros estudios mostraron eficacias del 74,0% (66,8% – 79,9%) para diarreas generales inducidas por el RVA y del 98,0% (88,3% – 100,0%) para casos de diarrea grave por RVA. El riesgo de invaginación intestinal fue similar entre los grupos de niños vacunados y no vacunados⁴⁰. La primera licencia se concedió en los Estados Unidos en febrero de 2006⁴¹.

Ambas vacunas, RV1 y RV5, han mostrado una elevada eficacia y un excelente perfil de toxicidad⁴², y fueron precalificadas por la OMS en enero de 2007 y agosto de 2008, respectivamente^{43,44}.

Recomendaciones de vacunas

La OMS recomienda la administración de cualquiera de las dos vacunas contra el RVA a partir de las 6 semanas de vida, antes de los 24 meses de vida, de manera concomitante con las demás vacunas de los esquemas nacionales de vacunación. La meta es que un mayor número de niños, especialmente en los países de ingresos bajos, tengan acceso a la vacunación. Un estudio de mortalidad incremental mostró que se podría prevenir entre un 21% y un 28% más de las muertes con el paso de un esquema restringido en cuanto a fecha de inicio de vacunación a uno más flexible. La RV1 debe ser aplicada en dos dosis separadas, con un espaciamiento de cuatro semanas entre dosis. La RV5 se debe administrar junto con la DPT1, DPT2 y DPT3, con 4 semanas de espaciamiento entre dosis¹⁸.

En octubre de 2012, la Organización Panamericana de la Salud, por conducto del Grupo Técnico Asesor (TAG), recomendó también el inicio de la vacunación de manera tardía con respecto a las recomendaciones de la OMS para aquellos niños que viven en zonas de difícil acceso y donde el riesgo de mortalidad es alto. En todos los casos, la vacuna debe ser aplicada lo antes posible⁴⁵. Los países que introduzcan la vacuna contra el RVA deben vigilar la ocurrencia de invaginación intestinal para garantizar la inocuidad de la vacuna en los programas de inmunización y se debe calcular la incidencia de referencia de esta enfermedad antes de la introducción de la vacuna^{18,46}.

Introducción de la vacuna contra el rotavirus en América Latina y el Caribe

Seis países de la región (Brasil, El Salvador, México, Nicaragua, Panamá y Venezuela) incluyeron en 2006 la vacuna contra el rotavirus en el calendario nacional de inmunizaciones, el mismo año del licenciamiento de la vacuna. Fue la primera vez en la historia que países en vías de desarrollo introdujeron una vacuna al mismo tiempo que países desarrollados⁴⁷. Sin embargo, la introducción se hizo antes de la implementación de la vigilancia contra el rotavirus, en contraposición a lo recomendado por la OPS-OMS^{34,48}. Otro tipo de factores debieron haber incidido en esta decisión, tales como publicaciones locales sobre rotavirus⁴⁹.

Hasta diciembre de 2016, 21 países y un territorio de América Latina y el Caribe habían incluido una vacuna contra el rotavirus, ámbito donde se estima que reside el 96% de la población objetivo. La vacuna más utilizada es la monovalente, la cual se utiliza en todos los países, salvo en México y las Islas Caimán.

Impacto de la vacuna contra el rotavirus en América Latina

Eficacia de la vacunación

Ambas vacunas han mostrado niveles altos de eficacia en los estudios publicados. Un metanálisis publicado en 2012 analizó estos datos⁵¹. Este estudio incluyó 29 ensayos clínicos (101.671 participantes) para analizar la RV1 y 12 ensayos clínicos (84.592 participantes) para analizar la RV5. En la tabla 1, se muestran los resultados para la RV1 y, en la tabla 2, los resultados para el estudio de la RV5.

Tabla 1. Eficacia de la RV1 en la prevención de diarreas

Edad/ámbito	Países con tasa de mortalidad baja	Países con tasa de mortalidad alta
Menores de 1 año	RV1 previene el 86% de los casos de diarrea grave (RR=0,14; IC 95%: 0,07–0,26) y el 40% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,60; IC 95%: 0,50–0,72).	RV1 previene el 63% de los casos de diarrea grave (RR=0,37; IC 95%: 0,18–0,75) y el 34% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,66; IC 95%: 0,44–0,98).
Niños hasta los dos años de edad	RV1 previene el 85% de los casos de diarrea grave (RR=0,15; IC 95%: 0,12–0,20) y el 37% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,63; IC 95%: 0,56–0,71).	RV1 previene el 42% de los casos de diarrea grave (RR=0,58; IC 95%: 0,42–0,79) y el 18% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,82; IC 95%: 0,71–0,95).

Tabla 2. Eficacia de la RV5 en la prevención de diarreas

Edad/ámbito	Países con tasa de mortalidad baja	Países con tasa de mortalidad alta
Menores de 1 año	RV5 previene el 87% de los casos de diarrea grave (RR=0,13; IC 95%: 0,04–0,45) y el 72% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,28; IC 95%: 0,16–0,48).	RV5 previene el 57% de los casos de diarrea grave (RR=0,43; IC 95%: 0,29–0,62). No hubo datos suficientes para evaluar los episodios de diarrea de cualquier gravedad.
Niños hasta los dos años de edad	RV5 previene el 82% de los casos de diarrea grave (RR=0,18; IC 95%: 0,07–0,50) y el 96% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,04; IC 95%: 0,00–0,70).	RV1 previene el 41% de los casos de diarrea grave (RR=0,59; IC 95%: 0,43–0,82) y el 15% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,85; IC 95%: 0,75–0,98).

No hubo diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a reacciones adversas, ni en cuanto a la frecuencia de invaginación intestinal en particular. La eficacia fue semejante para ambas vacunas y fue mayor para la diarrea grave, en menores de 1 año de edad y en países con tasa de mortalidad baja⁵¹.

Eficacia en América Latina y el Caribe

Un metanálisis publicado en 2015⁵², de estudios publicados con datos de la región, mostraron una buena eficacia de ambas vacunas contra las hospitalizaciones por diarreas inducidas por rotavirus. En esta investigación se incluyeron ocho estudios de casos y controles, con un total de 6.265 casos y 21.448 controles. Las estimaciones se calcularon usando diferentes tipos de controles lo que llevó a la identificación de diferentes niveles de efectividad.

Los resultados para RV5 fueron:

- La eficacia para prevenir diarrea con una puntuación de Vesikari >11 en lactantes de 6 a 11 meses de vida osciló entre el 76,1% (IC 95%: 57,6%–86,6%) y el 88,8% (IC 95%: 78,3%–94,3%).
- La eficacia para prevenir casos de diarrea que requieren hospitalización por G2P[4] fue del 63,5% (IC 95%: 29,4%–82,6%).

En resumen, las vacunas contra el RVA brindaron protección constante contra la hospitalización por diarrea en América Latina y el Caribe. La eficacia fue significativa tanto para controles hospitalarios como comunitarios, aunque en éstos últimos fue mayor. Asimismo, la eficacia fue mayor en los menores de 12 meses de vida.

Finalmente, la OPS calcula que, a 2013, la vacunación contra el RVA ha evitado entre 6.903 y 8.621 muertes de menores de 5 años de edad.

Conclusión

En conclusión es importante tomar en consideración lo siguiente:

- La vacunación contra el RVA se debe administrar y completar dentro del calendario de vacunación lo antes posible. La RV1 requiere de dos dosis separadas al menos por cuatro semanas y la RV5 requiere de tres dosis, también con un separación de cuatro semanas.
- Los estudios de eficacia teórica y eficacia real han demostrado el impacto importante que esta vacuna tiene en la morbilidad por diarrea, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.
- La vigilancia epidemiológica es importante para vigilar las tendencias de la enfermedad, estudiar la distribución de los genotipos y caracterizar el perfil epidemiológico del RVA.
- En los estudios de eficiencia real es importante analizar el impacto para diferentes genotipos.
- Los estudios que analizan tendencias, demuestran una importante reducción de la morbilidad y de la mortalidad en los niños menores de 5 años a raíz de la administración de la vacuna contra el RVA.

Referencias

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD, World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network, Agocs M, Serhan F, de Oliveira L, Mwenda JM, Mihigo R, Ranjan Wijesinghe P. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children < 5 years of age, 2000–2013. *Clinical Infectious Diseases* 2016 Apr 7;62(suppl_2):S96-105.
2. WHO/IVB Database, as of 26 January 2018. Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization [cited 2018 May, 1st]; Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.
3. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309(2):72–6.
4. Estes M, Kapikian A. Rotaviruses. En: Fields B, Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. 5ta ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 1917–74.
5. Flewett TH, Bryden AS, H. D. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973;2(7844):1497.
6. Flewett TH WG. The rotaviruses. *Arch Virol* 1978;57(1):1–23.
7. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4):561–70.
8. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med* 2012;13(68):85–97.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 13 ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015.
10. Molinari B, Otonel R, Alfieri A, Alfieri A. Species H Rotavirus Detected in Piglets with Diarrhea, Brazil, 2012. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20(6).
11. Schael IP. Vacuna de rotavirus: una agenda global para su desarrollo y aplicación universal. Bogotá, Colombia: Editorial Medica Panamericana; 2012.
12. Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AE, Glujovsky D, Aruj PK, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2011;21(2):89–109.
13. de Sá AC. Detecção e caracterização genotípica de rotavirus da espécie A e norovirus em amostras fecais humanas de Fortaleza, Ceara.: Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz; 2012.
14. Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U, Gray J. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol* 2001;75(8):3696–705.
15. Payne DC, Szilagyi PG, Staat MA, Edwards KM, Gentsch JR, Weinberg GA, et al. Secular variation in United States rotavirus disease rates and serotypes: implications for assessing the rotavirus vaccination program. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(11):948–53.
16. Clark FH, Offit PA, Parashar UD. Rotavirus vaccine. In: Plotkin SA, Oreste W, Offit PA, editors. *Vaccines* 6th ed. London, UK: Elsevier Saunders; 2013. p. 669–87.
17. Pérez-Vargas J, Isa P, López S, Arias CF. Rotavirus vaccine: early introduction in Latin America—risk and benefits. *Arch Med Res* 2006;37(1):1–10.
18. World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2013 88:49–64;88:49–64.
19. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomara M, Gray J. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull* 2009;90(1):37–51.
20. Ward R. Mechanisms of protection against rotavirus in human and mice. *J Infect Dis* [supplement]. 1996;174:51–8.
21. Bányai K, László B, Duque J, Steele AD, Nelson EAS, Gentsch JR, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: Insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine* 2012;30:A122-A30.
22. Velazquez FR, Matson DO, Calva J, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull* [article] 2009:37–51.

23. Staat MA AP, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, Pickering LK, Matson DO. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):221–7.
24. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 1998;351(9119):1844–8.
25. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis* 1991;13(3):448–61.
26. Anderson E, Weber S. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004;4(2):91–9.
27. Grimwood K CR, Barnes GL, Bishop RF. Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol* 1995;33(1):131–6.
28. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005 Sep 1;192(Suppl 1):S160–6.
29. World-Bank. Country and lending groups 2014 [cited 2014 May, 31st]; Available from: http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups#Low_income.
30. O’Ryan M, Matson DO. New rotavirus vaccines: Renewed optimism. *J Pediatr* 2006;149(4):448–51.
31. 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.
32. World Health Organization. Global rotavirus information and surveillance bulletin. Vol. 6: Report from January to December 2011. 2012 [cited 2013 May 16]; Available from: http://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/RV_bulletin_Jan_Dec_2011_FINAL.pdf?ua=1.
33. de Oliveira L, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Fillipis AM, Gentsch J, Matus CR, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in Latin American and Caribbean countries. *J Infect Dis* 2009; 200 (Suppl 1):S131–S9.
34. Organización Panamericana de la Salud. Inmunización en las Américas: resumen 2012. Washington, DC: OPS; 2012 [cited 2014 Jun 16]. Available from: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19048&Itemid=
35. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [serial on the Internet]. 1999; 48(RR-2): Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056669.htm#top>.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(34):786–9.
37. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez 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 Jan 5;354(1):11–22.
38. Eisenberg S. The case of the pyrogenic platelet product. *ONS Connect* 2013 Dec;28(4):45.
39. Hsieh Y, Wu F, Hsiung C, Wu H, Chang K, Huang Y. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine* 2014;32(10):1199–204.
40. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23–33.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among Infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [serial on the Internet]. 2006 55: Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5512a1.htm>.
42. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368(9532):323–32.
43. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One* 2013;8(7):e68482.
44. World Health Organization. Rotavirus vaccine pre-qualification. 2009 [31 de Maio de 2014]; Available from: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/.
45. Organización Panamericana de la Salud. Marcando el rumbo en inmunización: reunión XX del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre enfermedades prevenibles por vacunación: informe final. Washington DC: OPS; 2012.

46. World Health Organization. Grading of scientific evidence: tables 1–4: does RV1 and RV5 induce protection against rotavirus morbidity and mortality in young children both in low and high mortality settings? 2013 [31 Mai 2014]; Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_rv5_protection.pdf.
47. de Oliveira L, Danovaro-Holliday MC, Matus CR, Andrus JK. Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned. *Expert Rev Vaccines* [article]. 2008;7(3):345–58.
48. World Health Organization. Generic protocols: hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Field test version. Geneva: WHO; 2002 [cited 2014 Jun 16]. Available from: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_VB_02.15/en/index.html.
49. de Oliveira LH, Toscano CM, Sanwogou NJ, Ruiz-Matus C, Tambini G, Roses-Periago M, et al. Systematic documentation of new vaccine introduction in selected countries of the Latin American Region. *Vaccine* 2013 Jul 2;31 Suppl 3:C114-22.
50. Pan American Health Organization. Country reports to PAHO: data and statistics (IM. 2014 [cited 2014 Jun 10]; Available from: www.paho.org/immunization/data.
51. Soares-Weiser K, . Rotavirus vaccines schedules: a systematic review of safety and efficacy from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. Washington DC: WHO; 2012; Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf.
52. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Ruiz-Matus C, Leite JP. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2015;33 Suppl 1:A248-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.060.