

VIRUS PRODUCTORES DE GASTROENTERITIS. VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS

ENRIQUETA ROMÁN-RIECHMANN, M.D.¹, ISABEL WILHELMI DE LA CAL, M.D.²
ALICIA SÁNCHEZ-FAUQUIER, M.D.³

RESUMEN

Desde el descubrimiento del virus Norwalk como causa de gastroenteritis, los virus son reconocidos como una importante causa de enfermedad diarreica en humanos en todo el mundo, y ha aumentado de forma consistente el número de agentes virales asociados con esta enfermedad. *Rotavirus* es la principal causa de diarrea grave en niños menores de 5 años y se estima que hasta uno de cada 58 niños precisará hospitalización por diarrea por rotavirus del grupo A durante los primeros 5 años de vida. *Norovirus* (antiguo virus Norwalk-like) y *Sapovirus* (antiguo virus Sapporo-like) pertenecen a la familia Caliciviridae y están emergiendo como causa de gastroenteritis esporádica en la infancia; esta infección se ha encontrado en diversos países en 3.5% a 20% de casos esporádicos. *Astrovirus* se ha asociado con 4% a 12% de episodios de diarrea en niños y estudios recientes utilizando técnicas de diagnóstico molecular han descrito que en algunos medios los astrovirus es la segunda causa de diarrea en niños. Finalmente, los datos sobre la incidencia de *adenovirus entéricos* en la diarrea infantil son variados y en países industrializados oscila entre 1% y 8%. La gravedad de la enfermedad, así como la necesidad de hospitalización, han sido descritas como mayores en la gastroenteritis asociada con rotavirus del grupo A. El objeto de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre la taxonomía, morbilidad y epidemiología molecular de estos virus, incluyendo la vacunación frente a rotavirus.

Palabras clave: Gastroenteritis infecciosa; Diarrea viral; Vacuna frente a rotavirus.

SUMMARY

Since the Norwalk virus was identified as a cause of gastroenteritis, viruses are recognized as an important cause of diarrheal disease in humans worldwide and the number of viral agents associated with gastroenteritis has steadily increased. *Rotavirus* is the most common cause of severe diarrhea in children under 5 years of age and it has been estimated that up to one in every 58 children will have been hospitalised because of diarrhea due to group A rotavirus during the first 5 years of life. *Norovirus* (former Norwalk-like virus) and *sapovirus* (former Sapporo-like virus) are members of the family Caliciviridae and are emerging as a cause of sporadic gastroenteritis in young children and in several countries this infection has been detected in 3.5-20% of sporadic cases. *Astroviruses* have been associated with 4% to 12% of diarrheal episodes in children and recent studies using immune and molecular diagnostics have established that in some settings astrovirus is the second most common cause of diarrhea in children. Finally, data on the incidence of *enteric adenoviruses* in childhood diarrhea are variable and in industrialized countries this incidence varies from 1% to 8%. The severity of disease, together with the need for hospitalisation, has been described greater with gastroenteritis caused by group A rotavirus. This review will focus on the epidemiology of these viruses, their taxonomy, morbidity, molecular epidemiology data and it will include an update on rotavirus vaccines.

Key words: Infectious gastroenteritis; Viral diarrhea; Rotavirus vaccine.

1. Jefe de Servicio de Pediatría Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España.
2. Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.
3. Jefe de Sección de virus productores de gastroenteritis, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España.
Recibido para publicación diciembre 28, 2006
Aceptado para publicación febrero 1, 2006

A lo largo de la historia, la diarrea aguda ha sido una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años. A pesar de la mejoría de las condiciones higiénicas y sanitarias que ha llevado a una disminución en la incidencia de casos fatales, se ha estimado que los niños experimentan una media de 7 a 30 episodios de diarrea en los prime-

ros 5 años¹ y fallecen al día 11,000 niños por este motivo². Esta gran mortalidad es casi en su totalidad a expensas de países en vías de desarrollo, constituyendo un importante motivo de morbilidad en los países industrializados.

En la infancia el término diarrea aguda es prácticamente sinónimo de gastroenteritis aguda de causa infecciosa. La gastroenteritis aguda es una inflamación de la mucosa gástrica e intestinal que se traduce clínicamente en un cuadro de diarrea de instauración rápida, con o sin signos y síntomas acompañantes tales como náuseas, vómitos, fiebre o dolor abdominal, siendo producida en la mayoría de los casos por una infección entérica y sobre todo por agentes virales³.

Los virus son los microorganismos más frecuentemente asociados con diarrea aguda, aunque no se conocieron como agentes etiológicos hasta principios de la década de 1970 con el descubrimiento de Kapikian *et al.* mediante inmunomicroscopía electrónica de partículas virales en heces procedentes de un brote de gastroenteritis en Norwalk. Un año después Bishop *et al.* observaron por microscopía electrónica partículas víricas en células epiteliales de mucosa duodenal en niños con diarrea aguda, partículas que recibieron el nombre latino de rota por su forma característica de rueda de carro⁴.

Desde este descubrimiento se han definido cuatro grandes categorías de virus asociados con gastroenteritis en humanos: rotavirus, adenovirus entéricos, calicivirus humanos y astrovirus. Todos son virus con ARN como material genómico (salvo los adenovirus) y sin envoltura lipoproteica y pueden producir desde una infección subclínica hasta un cuadro grave de diarrea aguda. En general se trata de un proceso autolimitado de 1 a 7 días de duración de diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal. La diarrea es típicamente aguda en su comienzo, con frecuencia de carácter acuoso y por lo común las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos⁵. Son frecuentes las coinfecciones,

descritas en entre 10% a 50% de los casos de diarrea con identificación de rotavirus, adenovirus y astrovirus⁶.

Se conoce la importancia como agentes de diarrea aguda en la infancia de los rotavirus del grupo A, adenovirus, astrovirus y calicivirus⁷. En el caso de los tres primeros agentes el cultivo celular ha permitido un mejor conocimiento de la inmunidad y ciclo vital de estos virus, así como la producción de reactivos para el diagnóstico.

Estos agentes son además una causa importante de diarrea nosocomial. En niños hospitalizados se han descrito como de origen nosocomial entre 20% y 60% de los episodios de diarrea por rotavirus y astrovirus y se ha observado una incidencia de diarrea nosocomial por rotavirus entre 2% y 7% de niños ingresados por otras enfermedades. Los agentes más frecuentemente asociados son los rotavirus, seguido de astrovirus y norovirus. La evidencia de una alta prevalencia de infecciones asintomáticas en niños hospitalizados (descrito 8% en nuestro medio) apoya la importancia de estos pacientes como uno de los factores de transmisión en la infección nosocomial⁸. Ocasionalmente se encuentran otros agentes en muestras fecales de niños con diarrea, como coronavirus, torovirus y picobirnavirus. Son difíciles de encontrar y no se ha establecido su importancia etiológica en esta enfermedad⁵.

ROTAVIRUS

Los rotavirus del grupo A son reconocidos como el agente etiológico más frecuente en la gastroenteritis aguda infantil e infectan casi a todos los niños en los 5 primeros años de edad. Los estudios epidemiológicos realizados entre los años 1985 y 2000 han permitido estimar que cada año se darían a escala mundial en menores de 5 años 111 millones de episodios de diarrea por este agente con sólo cuidados domiciliarios, 25 millones con necesidad de consulta médica, 2 millones con necesidad de hospitalización y una media de 440.000 muertes⁹.

Se ha descrito la enfermedad por rotavirus como más grave y relacionada con más frecuencia con deshidratación y hospitalización que la producida por otros agentes, tanto víricos como bacterianos. En el período neonatal la infección es leve o asintomática entre 80% y 90% de los casos y los estudios de cohortes muestran una alta incidencia de infecciones repetidas en los dos primeros años de vida, siendo asintomáticas en más de 50% de los casos. Con el número de infecciones disminuye el número de casos sintomáticos y de enfermedades graves, lo que implica que la infección produce una protección parcial^{10,11}.

El género rotavirus se clasifica dentro de la familia Reoviridae, compuesta por virus icosaédricos sin envoltura con 60-80 nm de diámetro, con doble cadena de ARN y un genoma segmentado que facilita el reordenamiento y la recombinación genética cuando las células se infectan con diferentes rotavirus. Así la coinfección celular con diferentes cepas puede producir un virus recombinante o resortante con segmentos de ARN de cada uno de los virus progenitores, estrategia utilizada en el campo de las vacunas.

Las partículas «completas» de rotavirus se visualizan por microscopía electrónica como una rueda con espículas cortas rodeada de un fino borde (rueda = *rota*). Miden aproximadamente 70 nm de diámetro y contienen ARN bicatenario encerrado en una triple cápside proteica¹². Los once segmentos de ARN codifican seis proteínas estructurales denominadas VP (*viral protein*) seguido de un número (VP1-4, VP6, VP7), y cinco proteínas funcionales no estructurales (NSP1-5).

La clasificación en grupos está basada en la proteína VP6. Existen en la actualidad 7 grupos denominados con letras de la A a la G. El grupo A es el principal implicado en enfermedad humana. Se han identificado rotavirus del grupo B en brotes epidémicos de diarrea grave en adultos en el sudeste asiático y rotavirus del grupo C en casos de diarrea aguda esporádica

infantil en diversos países como EE.UU., Japón, Gran Bretaña, España, Kenia y Bangladesh con una frecuencia entre 1% y 7% de los casos^{13,14}.

La clasificación en serotipos/genotipos se basa en las dos proteínas de la cubierta externa con capacidad neutralizante (VP4 y VP7). Las diferencias antigénicas frente a la VP7 determinan los tipos "G", denominados así por la naturaleza glicosilada de esta proteína. Actualmente se reconocen 14 (G1-G14) y los que más frecuentemente producen infección en humanos son el G1, 2, 3 y 4, emergiendo en la actualidad los serotipos G5, 6, 8, 9, 10 y 12. Las diferencias antigénicas frente a la VP4 definen la clasificación en tipos "P", por la característica sensibilidad a la proteasa. Se han descrito 14 serotipos P y 23 genotipos P, de los que 10 han sido detectados en humanos¹⁰.

Hasta hace unos años más del 90% de las cepas de rotavirus identificadas en todo el mundo pertenecían a cuatro combinaciones de VP7 y VP4: G1 P[8], G2 P[4], G3 P[8] y G4 P[8]. En una reciente revisión de 45,571 tipos de rotavirus identificados entre 1989 y 2003 en 52 países de 5 continentes estas cepas eran responsables del 88.5% de las diarreas en niños. Estas cuatro combinaciones representaban más del 90% de infecciones por rotavirus en América del Norte, Europa y Australia, mientras que en América del Sur y en Asia representaban sólo 68% y en África 50%¹⁵.

Hay tipos G que están emergiendo claramente en los últimos años, como es el genotipo G9, que representa ya 4% del total de infecciones por rotavirus. Se convertiría en el cuarto genotipo más detectado globalmente, con circulación en todos los continentes: 11% en el conjunto de América (1982-2003), 22% en la India (1986-2001) y en la temporada 2001-2002 fue el tipo G más prevalente en Australia (40.4%). En Europa se ha descubierto en diversos países (Italia, Gran Bretaña, Francia, Albania, Holanda, Hungría, Alemania, Irlanda) a partir de 1990 y en España desde 1998¹⁶. Otros tipos G

emergentes son el G5 y el G8. Hasta el momento el tipo G5 se ha detectado prácticamente sólo en América del Sur (Brasil, Argentina y Paraguay), aunque su incidencia parece estar disminuyendo. En África el tipo G8 ha sido detectado con frecuencia desde mediados de la década de 1990, constituyendo allí el cuarto genotipo más común (13%), mientras que prácticamente no se ha descubierto fuera de este continente¹⁵.

CALICIVIRUS

Los calicivirus se relacionan con casos esporádicos o brotes epidémicos de gastroenteritis aguda en humanos. Pero, debido en gran parte a la dificultad para identificarlos, sólo recientemente se ha reconocido la importancia de estos virus. En la actualidad se estima que entre 80% y 95% de los brotes de diarrea aguda no bacteriana, relacionados con la ingestión de agua o alimentos contaminados, pueden estar causados por calicivirus¹⁷. En la gastroenteritis aguda esporádica, aunque todavía son escasos los estudios epidemiológicos realizados, se describen prevalencias entre 3% y 20%¹⁸⁻²⁰.

Los calicivirus humanos pertenecen a la familia de virus ARN denominada Caliciviridae e incluyen dos géneros: *Norovirus*, antes llamados virus tipo Norwalk y *Sapovirus*, antes denominados virus tipo Sapporo. Los virus de esta familia tienen en común poseer una única proteína estructural que da origen a la cápside. Los calicivirus humanos presentan una morfología definida, con 30 nm de diámetro y estructuras semejantes a cálices en su superficie, de donde deriva su nombre. El genoma está constituido por una cadena de ARN¹².

Al no disponer de sistemas de cultivo para este agente, el principal método de clasificación es el genético. Los norovirus son los identificados con más frecuencia y se clasifican en 5 genogrupos: el genogrupo I, con al menos 7 subgrupos o genotipos según la diversidad genética y el II, con al menos 10 los predominantes en enfermedades humanas. Recientemente se han propuesto 2 nuevos genogrupos (VI y VII)²¹.

ASTROVIRUS

Con el desarrollo de métodos diagnósticos adecuados este agente ha llegado a ser considerado como la segunda causa de gastroenteritis virales en niños, produciendo más casos de gastroenteritis en la infancia que los norovirus, aunque de carácter más leve²². El hecho de su asociación a otros gérmenes, sobre todo agentes virales como los rotavirus, ha dificultado establecer el papel real de este agente en la diarrea infantil. Se ha encontrado entre 2% y 12% de las diarreas infantiles esporádicas, sobre todo en los 3 primeros años de edad, aunque los estudios prospectivos de cohortes realizados en la comunidad ofrecen mayores prevalencias²³.

En 1993 se estableció la familia Astroviridae dentro de los virus ARN. Inicialmente se describieron como virus pequeños redondos de 28 nm con un aspecto característico de estrella de 5 ó 6 puntas (estrella = *astron*). Luego se observó que habitualmente tienen una apariencia icosaédrica, miden 41 nm de diámetro y tienen espículas bien definidas, pero cuando se someten a un pH elevado se transforman y presentan la típica morfología de estrella²⁴. El genoma está constituido por una cadena sencilla de ARN que codifica una poliproteína que por proteólisis, da lugar al menos a tres proteínas estructurales componentes de la cápside del virus²⁵.

Atendiendo a las propiedades antigénicas se han descrito varios serotipos de astrovirus humanos, con un antígeno de grupo común. También se ha desarrollado una clasificación en genotipos comprobándose una buena correlación entre genotipo y serotipo. Actualmente hay 8 serotipos/genotipos establecidos, siendo el 1 el más frecuentemente detectado en la mayoría de estudios, seguido de los serotipos 2 y 3⁷.

ADENOVIRUS

Los adenovirus se asocian clínicamente con infecciones agudas del tracto respiratorio y de

las conjuntivas oculares. El hecho de que gran parte se eliminen en las heces dificulta el establecimiento de su papel etiológico en la gastroenteritis aguda. El desarrollo de métodos de EIA específicos frente a los adenovirus entéricos permite identificarlos como agente causal hasta en el 15% de los casos, describiéndose un cuadro clínico asociado más leve pero más prolongado. La frecuencia de diarrea asociada con adenovirus descrita en la edad pediátrica oscila entre 1% y 9% de los casos atendidos, aunque en la mayoría de los estudios el antígeno detectado fue el de grupo y, menos frecuentemente, el específico de los adenovirus entéricos^{4,5}.

Los adenovirus humanos pertenecen a la familia Adenoviridae y se han agrupado mediante análisis de homología del ADN genómico en 6 subgéneros denominados con las letras de la A a la F. Los adenovirus entéricos pertenecen al subgénero F principalmente y, en menor medida, a la A.

Son virus ADN sin cubierta, de 70 nm de diámetro y simetría icosaédrica. El ácido nucleico es una molécula lineal de ADN de doble cadena, no segmentada⁷. Según las propiedades antigénicas se han descrito hasta 51 serotipos, aunque en más de la mitad no se ha determinado su papel definitivo en los seres humanos. Los adenovirus denominados entéricos corresponden a aquellos serotipos con especial tropismo por el tracto gastrointestinal. Los serotipos asociados con más frecuencia con gastroenteritis aguda infantil son el 40 y 41 (subgénero F). El resto de adenovirus considerados como entéricos pertenecen al subgénero A y son el serotipo 31, asociado también con diarrea y los serotipos 12 y 18, descubiertos estos últimos en heces pero relacionados con menos frecuencia con enfermedad en humanos¹².

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS

Los estudios con vacunas frente al rotavirus se empezaron a desarrollar en 1982. El objetivo era reproducir la infección natural con la administración oral de un rotavirus vivo atenuado y

prevenir así la enfermedad grave y la mortalidad con las infecciones posteriores²⁶. Al no haber un marcador inmunológico específico de protección, el parámetro de respuesta valorado en los estudios de eficacia ha sido la disminución en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el grupo vacunado respecto al grupo control (tasa de eficacia relativa).

Las primeras vacunas se basaron en el modelo jenneriano y utilizaron cepas de rotavirus animales, de más fácil crecimiento que las cepas humanas y naturalmente atenuadas. Los estudios iniciales con una vacuna de rotavirus bovina, monovalente y oral (RIT 4237) ofrecieron una escasa respuesta en países en vías de desarrollo. Los estudios posteriores con vacunas monovalentes de mono *Rhesus* y humana (M37) de virus atenuados, describieron una gran variabilidad en los resultados atribuida a la falta de protección específica de la vacuna monovalente. Surgió así la segunda generación de vacunas, las llamadas vacunas resortantes o recombinantes. Se obtenían mediante coinfección de cultivos celulares con cepas de rotavirus animales y humanos, produciéndose nuevas cepas con segmentos de ARN procedentes de las dos cepas originales y seleccionándose aquellas cuyo ARN contenía 10 segmentos del rotavirus animal y el que codifica la proteína vírica VP7, y por tanto determina el serotipo G del rotavirus humano²⁷.

La primera vacuna recombinante desarrollada fue la de rotavirus resortante *Rhesus*-humano tetravalente, que incluía tres virus resortantes, correspondientes a los serotipos G1, G2 y G4 humanos, y una cepa de rotavirus del mono *Rhesus* antigenicamente similar al serotipo G3 humano. Los estudios de eficacia en Finlandia, EE.UU. y Venezuela demostraron una disminución en la incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus ente 70% y 90% de los niños vacunados, por lo que en agosto de 1998 se autorizó su uso en EE.UU, y se recomendó para uso rutinario en niños sanos tanto por el Comité Asesor de Vacunas (ACIP) del CDC²⁸ como por la Academia Americana de Pediatría²⁹.

Los estudios de vigilancia de efectos adversos sugirieron un aumento de riesgo de invaginación tras la vacunación frente al rotavirus, por lo que el CDC aconsejó en julio de 1999 la suspensión temporal de la administración de la vacuna. El Comité Asesor de Vacunas del CDC) basándose en la información científica disponible, concluyó que la invaginación se daba con un aumento significativo de incidencia en las 2 semanas siguientes a la administración de la vacuna, por lo que en octubre de 1999 eliminó la vacunación sistemática del lactante sano. Esta suspensión fue indicada también por la Academia Americana de Pediatría. En la actualidad y tras la revisión de los estudios casos-control en las poblaciones vacunadas, se reconoce la invaginación tras la administración de RotaShield® como un efecto adverso infrecuente (1 por 11.000 vacunados), lo que hace que los estudios de seguridad de futuras vacunas deban incluir un mínimo de 60.000 sujetos para encontrar un riesgo de esa magnitud³⁰.

Vacunas en desarrollo. Las vacunas orales en fase de desarrollo de virus vivos atenuados aparecen en la Tabla 1, dos de ellas están incluidas en estudios clínicos a gran escala en fase III (rotavirus bovino-humano pentavalente y rotavirus humano monovalente) y una de éstas se ha comercializado ya en varios países de Latinoamérica (rotavirus humano monovalente).

Vacunas recombinantes

Cepa bovina WC3: La segunda vacuna recombinante desarrollada es la de rotavirus bovino-humano, vacuna cuadrivalente que usa la cepa de rotavirus bovino WC3 y contiene cuatro cepas recombinantes que expresan la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los serotipos G1, G2 y G3 y la proteína VP4 del rotavirus humano correspondiente al genotipo P[8]. Los estudios de eficacia realizados en EEUU con tres dosis han demostrado una protección del 75% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 100% frente a la diarrea grave por este agente³¹. Respecto a la seguridad, los

niños vacunados presentaron en los siguientes 14 días a la administración de la vacuna una incidencia de fiebre, irritabilidad, vómitos o diarrea similar a la observada en el grupo control con placebo³². La versión pentavalente de esta vacuna (RotaTeq®) incorpora una quinta cepa con la especificidad G4. Se está valorando en un gran estudio de eficacia y seguridad con 68,000 sujetos de 12 países, sobre todo en EE.UU. y Finlandia, y los resultados preliminares parecen excluir un problema asociado de invaginación³³.

Cepa bovina UK: Una tercera vacuna cuadrivalente en desarrollo en EE.UU. utiliza la cepa bovina UK e incluye cuatro cepas de rotavirus recombinantes humano-bovinos con especificidad para los serotipos G1, G2, G3 y G4. Los estudios realizados comprueban su tolerancia e inmunogenicidad, aunque la respuesta de anticuerpos neutralizantes está dirigida sobre todo a la cepa bovina³⁴.

Rotavirus humanos

Cepa RIX4414: es una vacuna monovalente que incluye los antígenos VP7 y VP4 más frecuentes en enfermedades humanas³⁵. Esta vacuna (Rotarix®), con estudios realizados en fase III, se ha comercializado en México desde enero de 2005. La cepa inicial era un rotavirus humano con especificidad G1 P1A[8] aislado de un niño con gastroenteritis. Esta cepa se clonó y se pasó por cultivos de células Vero obteniéndose la cepa vacunal RIX4414 menos reactógena que la cepa original. Los estudios clínicos con dos dosis realizados en Finlandia, Latinoamérica (Brasil, México y Venezuela) y Asia (Singapur), mostraron una eficacia entre 70% y 73% frente a cualquier diarrea por rotavirus y de 86% a 90% frente a la diarrea grave^{36,37}. En el estudio asiático la baja incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el período de estudio hizo imposible la valoración de la eficacia vacunal. En estos estudios se observó una incidencia de efectos adversos similar al grupo control, y menor que con la cepa original. La mayor incidencia de fiebre se dio en el estudio latinoamericano, en

Tabla 1
Vacunas antirrotavirus en desarrollo*

Tipo de vacuna	Laboratorio	Composición	Fase desarrollo
Recombinantes			
Rotavirus humano-simio	Wyeth Ayerst RotaShield®	Tetravalente humano-simio G1-G4	Comercializada en EEUU desde 1998, y suspendida en 1999 ¹
Rotavirus humano-bovino (pentavalente)	Merk RotaTeq®	G1 x WC3 G2 x WC3 G3 x WC3 G4 x WC3 P[8]x WC3	Comercialización inminente
Rotavirus humano-bovino (cuadrivalente)	NIH (EEUU)	G 1 x UK G2 x UK G3 x UK G4 x UK	Fase II
Monovalentes			
Rotavirus humanos RIX 4414	GlaxoSmithKline Rotarix®	G1 P [8]	Comercializada en México, República Dominicana y Kuwait. Estudios en Fase III en otros países.
Rotavirus neonatales 116E (India) I321 (India) RV3 (Australia)	Bharat Biotech Bharat Biotech Universidad de Melbourne	G9 P[11] G10 P[11] G3 P[6]	Fase I Fase I Fase II
Rotavirus de cordero LLR	Lanzhou Institute of Biomedical Products	G10 P[12]	Comercializada sólo en China desde 2000

1. Los derechos de esta vacuna han sido transferidos a los laboratorios BIOVIR, Minneapolis, EE.UU.

* Modificado de Román¹¹

relación con la administración conjunta de la vacuna antipertusis de célula entera. La utilización de una escala de gravedad distinta a la aplicada en los estudios realizados con la vacuna cuadrivalente recombinante hace que no sean del todo comparables sus tasas de eficacia.

En el estudio finlandés el tipo G predominante durante el tiempo de estudio fue el G1, con lo que no se pudo evaluar la existencia de inmunidad cruzada³⁶. En el estudio latinoamericano

la vacuna fue igual de eficaz frente a las gastroenteritis por el tipo G1 que frente a las producidas por otros tipos no G1, sobre todo G9, lo que podría implicar una protección cruzada frente a otros tipos circulantes³⁷.

Los estudios en fase III han incluido más de 63,000 sujetos en 11 países de Latinoamérica y en Finlandia para detectar cualquier riesgo asociado de invaginación, confirmando los resultados preliminares, la ausencia de este riesgo³⁸.

Cepas neonatales: Su utilización como vacunas se basa en el hecho de que algunas cepas de rotavirus producen infecciones asintomáticas en recién nacidos, infecciones que producen protección frente a la enfermedad posterior. Estas cepas neonatales podrían ser naturalmente menos virulentas. En la actualidad hay tres cepas en estudios fase I y II, dos de ellas en la India, ambas cepas recombinantes naturales bovina-humana, y una tercera en Australia (Tabla 1)³⁹.

Rotavirus de cordero. La vacuna que incluye una cepa de rotavirus de cordero (LLR), atenuado por pases en cultivos, está comercializada en China desde el año 2000, para uso exclusivo allí. Hasta recientemente era la única comercializada. Los estudios realizados han demostrado que es segura e inmunogénica, con 61% de respuesta de anticuerpos neutralizantes en vacunados, pero hasta el momento no se han publicado los resultados de los estudios de eficacia^{26,39}.

Futuras vacunas. La búsqueda de una mayor efectividad, sobre todo en países en vías de desarrollo, ha llevado a la elaboración de nuevas vacunas. Se han planteado varias modificaciones en las vacunas de segunda generación, como la encapsulación de partículas víricas o el uso de otras vías de administración, como la intranasal. Asimismo se están investigando vacunas de tercera generación que incluyen el desarrollo de partículas sin ARN viral (VLPs) con los antígenos mayores del rotavirus y vacunas de ADN plasmídico, que codificaría proteínas víricas específicas. Lo costoso de su producción hace que sea difícil considerarlas para países de bajos ingresos.

La suspensión en 1999 de la primera vacuna comercializada supuso, de alguna forma, un enlentecimiento en el progreso hacia una vacuna frente a rotavirus eficaz y segura, pero también trajo consigo una mayor conciencia a todos los niveles de la importancia y repercusión de la enfermedad por rotavirus en la infancia. Por ello en los últimos años la Organización Mundial de la Salud, la Alianza Global para

Vacunas e Inmunización (GAVI) y el Programa para Tecnología Apropiada para la Salud (PATH), entre otras agencias internacionales, han considerado el desarrollo y la introducción de una vacuna frente a rotavirus como uno de sus objetivos prioritarios, creándose un Programa de Vacunas contra el Rotavirus, cuyo principal objetivo es acelerar la disponibilidad de vacunas económicamente accesibles cuyo uso resulte apropiado en los países en desarrollo⁴⁰.

La valoración de un programa de vacunación implicaría el establecimiento previo de un sistema de vigilancia de rotavirus, para establecer la carga real de la enfermedad atribuible a la infección en un determinado país o zona geográfica. A largo plazo este sistema serviría para valorar la repercusión de la vacuna. Para ello el Departamento de Vacunas y Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud ha elaborado un protocolo genérico para la vigilancia hospitalaria de la gastroenteritis por rotavirus en la edad pediátrica, que incluye también una encuesta sobre la utilización de servicios sanitarios por este proceso⁴¹.

Asimismo, es fundamental un programa de vigilancia de incidencia de invaginación y otros efectos adversos tras la distribución de cualquiera de las vacunas, pues se cuestiona si esta complicación fue específica de la vacuna *Rhesus*-humano o puede ocurrir con cualquier vacuna. Dicho programa tendría que incluir datos sobre la epidemiología de la invaginación previa a la vacunación en los distintos países. También es necesaria una vigilancia de los tipos de rotavirus circulantes, por la posible emergencia de nuevas cepas en población vacunada.

El mayor impacto de la vacunación se dará, presumiblemente, en países en vías de desarrollo, donde la repercusión de la enfermedad es mayor y donde el objetivo primario de la vacuna es la prevención de muertes⁴². En países desarrollados el objetivo es la prevención de la enfermedad grave y de los costos médicos y sociales asociados.

REFERENCIAS

- Glass RI, Kilgore PE. Etiology of acute viral gastroenteritis. En: Gracey M, Walker-Smith JA (eds.). *Diarrheal disease*. Nestle Nutrition Workshop Series. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 39-54.
- Kapikian AZ. Overview of viral gastroenteritis. *Arch Virol* 1996; 12 (Suppl): 7-19.
- Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996; 97: 424-433.
- Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 461-469.
- Wilhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 247-262.
- Román E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in spanish children. *J Med Microbiol* 2003; 52: 435-440.
- Román E, Wilhelmi I, Sánchez-Fauquier A. Agentes infecciosos causantes de gastroenteritis aguda. En: Álvarez-Calatayud G, Mota-Hernández F, Manrique-Martínez I. *Gastroenteritis aguda en pediatría*. Barcelona: Edikamed; 2005. p. 39-47.
- Román E, Wilhelmi I, Cilleruelo ML, Calvo C, García ML, Sánchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 337-343.
- 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.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
- Román E. Vacunación frente a rotavirus. En: *Manual de vacunas en pediatría 2005*. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. p. 602-627.
- Sánchez-Fauquier A, Román E. Taxonomía y propiedades de los principales agentes infecciosos productores de gastroenteritis en la infancia. *Pediatrica* 2001; 2 (Supl): 35-42.
- Sánchez-Fauquier A, Román E, Colomina J, Wilhelmi I, Glass RI, Jiang B. First detection of group C Rotavirus in children with acute diarrhea in Spain. *Arch Virol* 2003; 148: 399-404.
- Rahman M, Banik S, Faruque AS, Taniguchi K, Sack DA, Van Ranst M, et al. Detection and characterization of human group C rotaviruses in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4460-5.
- Santos N, Hoshino 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.
- Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Román E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1609-1613.
- Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Roman E, Colomina J, Montero V, Negredo A. Surveillance of human calicivirus in Spain. *Emerging Infectious Diseases*. www.cdc.gov/eid Vol. 11, No. 8, August 2005.
- Matson DO, Szücs G. Calicivirus infections in children. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 241-246.
- Román E, Negredo A, Dalton RM, Wilhelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of human calicivirus among spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3857-3859.
- Kirkwood CD, Clark R, Bogdanovic-Sakran N, Bishop R. A 5-year study of the prevalence and genetic diversity of human caliciviruses associated with sporadic cases of acute gastroenteritis in young children admitted to hospital in Melbourne, Australia. *J Med Virol* 2005; 77: 96-101.
- Zintz C, Bok K, Parada E, Barnes-Eley M, Berke T, Staat MA, et al. Prevalence and genetic characterization of caliciviruses among children hospitalised for acute gastroenteritis in the United States. *Infect Genet Evol* 2005; 5: 281-290.
- Royuela E, Negredo A, Sánchez-Fauquier A. Development of a one step real-time RT-PCR method for sensitive detection of human astrovirus. *J Virol Meth* 2005: Nov 28.
- Dalton RM, Roman E, Negredo AA, Wilhelmi ID, Glass RI, Sánchez-Fauquier A. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1038-1041.
- Risco C, Carrascosa JL, Pedregosa AM, Humphrey CD, Sánchez-Fauquier A. Ultrastructure of human astrovirus serotype 2. *J Gen*

- Virology* 1995; 76: 2075-2080.
25. Sánchez-Fauquier A, Carrascosa AL, Carrascosa JL, Otero A, Glass RI, Lopez JA, *et al.* Characterization of a human astrovirus serotype 2 structural protein (VP26) that contains an epitope involved in virus neutralization. *Virology* 1994; 201: 312-320.
 26. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an update. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 88-92.
 27. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 26-31.
 28. 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* 1999; 48: 1-23.
 29. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus disease: Guidelines for use of Rotavirus vaccine. *Pediatrics* 1998; 102: 1483-1491.
 30. Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 20-25.
 31. Clark HF, Bernstein D, Dennehy P, Offit P, Pichichero M, Treanor J, *et al.* Safety, efficacy and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144: 184-190.
 32. Vesikari T, Karnoven A, Korhonen T, Espo M, Lebcq E, Forster J, *et al.* Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22: 2836-2842.
 33. Vesikari T, Matson D, Van Damme P, *et al.* Incidence of intussusception with the pentavalent (human-bovine) reassortant rotavirus vaccine is similar to placebo. Presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2005, Valencia, Spain.
 34. Eichelberger MC, Sperber E, Wagner M, Hoshino Y, Dudas R, Hodgins V, *et al.* Clinical evaluation of a single oral dose of human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines Wa x UK (P1A[8], G6) and Wa x (DS-1 x UK) (P1A[8], G2). *J Med Virol* 2002; 66: 407-416.
 35. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Pérez-Schael I, Ruiz-Palacios GM, *et al.* A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Suppl): 179-182.
 36. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng S-Q, Szakal ED, Delem A, *et al.* Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-943.
 37. Salinas B, Pérez-Schael I, Lindares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero L, Yarzabal JP, *et al.* Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-816.
 38. Vesikari T. *Rotarix, a novel human attenuated rotavirus vaccine.* Presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2005, Valencia, Spain.
 39. Bresee J, Parashar UD, Widdowson MC, Gentsch JR, Steele D, Glass RI. Update on rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 947-952.
 40. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005; 192 (Suppl): 160-166.
 41. Bresee J, Parashar U, Holman R, Gentsch J, Glass R, Evanoff B, *et al.* *Generic protocols: hospital-based surveillance to estimate the burden of rota-virus gastroenteritis in children and community based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children.* WHO publication 2002; WHO/V&B/02.; 15:1-67.
 42. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 2004; 363: 64-65.