

Vacunas contra rotavirus: estado actual y tendencias futuras

Nevis Amin Blanco,* Sonsire Fernández Castillo

Instituto Finlay de Vacunas. Ave. 27, No 19805, La Lisa, AP 16017 C.P. 11600. La Habana, Cuba.

email: namin@finlay.edu.cu

Antes de la introducción de las vacunas contra el rotavirus en 2006, este patógeno era considerado la principal causa de gastroenteritis entre los niños menores de cinco años de edad, de todo el mundo. Las vacunas son una estrategia fundamental para proteger a los niños de la gastroenteritis severa por rotavirus. Actualmente existen dos vacunas comerciales disponibles Rotarix® y RotaTeq® y su aplicación está teniendo un impacto en la reducción en las hospitalizaciones y consultas, sin embargo, para los países pobres los costos para sostener un programa de inmunización son relativamente elevados. Existe además la preocupación de que la vacuna conlleve a la selección y difusión de cepas nuevas y antigénicamente diferentes que traigan consigo la disminución de eficacia de la vacuna. Para solventar estos aspectos los productores trabajan en la búsqueda de nuevas vacunas como es la vacuna de origen indio ROTAVAC®. Las autoridades sanitarias de varios países han implementado programas de vigilancia en hospitales centinelas para seguir la hospitalización debido a la gastroenteritis por rotavirus y conducir estudios para evaluar la efectividad e impacto de la vacuna.

Palabras clave: rotavirus, vacunas.

1. Introducción

En abril del año 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un estimado global de 215 000 (197 000 - 233 000) muertes por rotavirus (RoV) en menores de 5 años de edad. Si bien al comparar estas cifras con las ocurridas en el año 2000 apuntan a una disminución (528 000), esta afección sigue siendo causa importante de hospitalización y mortalidad en este grupo de población (1).

Cuando se estima la incidencia de la enfermedad por RoV existe una diferencia entre los países en vías de desarrollo, donde es una causa importante de mortalidad, comparada con los países industrializados en los que se asocia a una gran morbilidad, y una muy baja mortalidad e incidencia de secuelas. Las muertes por rotavirus que ocurren en países en desarrollo, son provocadas por la desnutrición, la poca disponibilidad de recursos y los inadecuados sistemas de atención en salud (2-3).

En África aproximadamente 95 000 niños menores de 5 años mueren al año por infección por RoV (260 muertes por día). En África sub-sahariana los RoV son causa del 42% de las hospitalizaciones con 121 000 muertes en el 2013 (4). Igualmente en Asia ocurren al año alrededor de 63 000 muertes (170 por día), siendo la India el país con la mayor tasa lo que representa el 22% del total de muertes por RoV a nivel mundial (5-6). Por otra parte,

en la región de las Américas se estima que RoV causa aproximadamente 75 000 hospitalizaciones y cerca de 15 000 muertes anuales (3).

Desde la introducción de la vacunación frente a RoV en el año 2006, se ha evidenciado que la hospitalización por diarrea ha disminuido notablemente tanto en países desarrollados como en países en vías desarrollo (7). Favorablemente, se ha observado una disminución de la tasa de hospitalización en niños mayores de cinco años, no vacunados, lo que implicaría la posible existencia de una protección indirecta o inmunidad tipo rebaño (2).

Con este trabajo nos proponemos revisar los elementos básicos y novedosos del tema vacunas de rotavirus, comenzando con las características generales de este patógeno, así como las vacunas disponibles en el mercado, sus aspectos fundamentales y limitaciones.

2. Características de la enfermedad

La infección por RoV afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años, y el mayor riesgo de experimentar una infección sintomática, es antes de los 24 meses de edad. Un niño puede tener hasta 5 episodios de infección por rotavirus y generalmente el primer episodio se asocia con el cuadro de mayor gravedad (8).

El virus puede provocar desde una infección asintomática, hasta una diarrea severa con deshidratación que puede

* Dra. en Ciencias Médicas, Especialista de Segundo Grado de Microbiología, Investigador Auxiliar.

ocasionar la muerte. El vómito empieza temprano en el curso de la enfermedad y es seguido por la diarrea líquida que suele persistir por 4 a 5 días. El cuadro se presenta con fiebre que puede alcanzar los 40 °C o más, y dolor abdominal (9).

3. Agente etiológico

Los rotavirus son miembros de la familia *Reoviridae* y forman el género *Rotavirus*. La partícula viral tiene forma de rueda, presenta una estructura de tres capas y en su interior presenta un genoma constituido por ARN de doble cadena, y con la característica de ser segmentado. Cada segmento codifica para una proteína específica, ya sea proteínas estructurales como no estructurales (10-11).

Para la clasificación se utilizan 3 proteínas estructurales, que son: la proteína VP6, las proteínas externas VP4(P) y VP7(G). La clasificación determinada por la caracterización antigénica de la proteína VP6 incluye siete grupos principales de rotavirus, denominados de la A a la G. Los grupos A, B y C solo infectan al hombre, siendo el primero el más importante (12).

Entre los rotavirus del grupo A se identifica un sistema binario de serotipaje para su reconocimiento, basado en las proteínas VP4 y VP7. La VP7 es una glicoproteína de ahí su nombre de tipo G, y la VP4 es una proteína sensible a las proteasas conocida como tipo P. Estas dos proteínas virales superficiales son los antígenos que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y son los blancos principales para el desarrollo de vacunas (10-11).

La clasificación por serotipos ha sido desplazada por el sistema de clasificación según el genotipo, que es determinado por las diferencias entre las secuencias de cada cepa viral. Para los serotipos G se observa una perfecta correlación entre serotipo y genotipo. Sin embargo, para el serotipo P no se observa esa correlación. La forma de descripción actualmente aceptada es: serotipo/genotipo G y el serotipo P con el genotipo que se enumera en corchetes, a manera de ejemplo G1P1A[8] (12). Existen varias combinaciones antigénicas de G y P, de ellas más de 70 han sido identificadas en infecciones en el hombre, y son cuatro las combinaciones que se detectan con mayor frecuencia: G1, G3, G4, y G9 con P1A[8] y G2 con P1B[4] (13).

Diversidad antigénica

La distribución de los tipos de RoV varía entre las distintas regiones geográficas y la situación

socioeconómica de cada país. Dos o más serotipos pueden co-circular en una misma ciudad durante un período determinado, aunque lo frecuente es que predominen sólo uno o dos serotipos (14). El (los) serotipo(s) prevalente(s) en un área puede(n) cambiar de un año a otro probablemente en relación al estatus de seroprotección contra serotipos específicos de la población en el momento de introducirse un “nuevo” serotipo (14). La distribución de los serotipos y genotipos tiene una influencia directa en la eficiencia de predecir qué vacunas de RoV habría que aplicar en cada región (13)

La gran diversidad de estos virus se debe a numerosos mecanismos, que incluyen el reordenamiento natural de genes de RoV humanos y animales, lo cual está condicionado por la naturaleza segmentada del genoma. Este proceso ocurre en el interior de una célula, generalmente en intestinos de animales, infectada con dos cepas de rotavirus (humanas y de animales). Este fenómeno se debe a la estrecha proximidad de las viviendas a los animales domésticos, en países con malas condiciones de vida (15). El reordenamiento está asociado al surgimiento de nuevos serotipos, con características genéticas y antigénicas nuevas (16-18).

Otro mecanismo son las desviaciones antigénicas que son cambios menores donde ocurren mutaciones puntuales a nivel del gen que resultan en variaciones de aminoácidos en las proteínas de superficie, que pueden conllevar a dichos cambios antigénicos. Por último, está el reordenamiento de genes por delección, duplicación o inserción en regiones codificantes o no de los genes de las proteínas no estructurales (15).

Otra posibilidad es la transmisión directa de cepas de origen animal al cruzar la barrera de especie.

Una observación cardinal ha sido la identificación de serotipos “poco comunes” en unidades de recién nacidos, algunos de las cuales se han asociado con infección asintomática. Estas cepas están “naturalmente atenuadas” y han sido consideradas como candidatos para elaborar vacunas (19).

Patogenia

Los rotavirus tienen la capacidad de adherirse al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal. El principal sitio de replicación son los enterocitos maduros de las vellosidades del intestino delgado. La entrada al enterocito se produce vía los glicolípidos de la superficie de las células directamente o a través de endocitosis

dependiente del calcio. En el interior de los enterocitos se replican y provocan afectaciones en las mitocondrias y retículo endoplasmático. Las lesiones en la mucosa se producen como resultado de la destrucción selectiva de las puntas de las vellosidades del intestino (11).

El mecanismo principal de inducción de la diarrea es la disminución de la absorción de sal, glucosa y agua, como resultado del daño intestinal, y el reemplazo de células epiteliales de absorción por células secretoras de las criptas vellosas. Esto provoca una diarrea de tipo osmótica. La duración de los síntomas será proporcional a la severidad de las lesiones (11).

Existen evidencias de otro mecanismo causante de la diarrea por este patógeno, en el cual ejerce su rol principal una glicoproteína no estructural (NSP4) la cual actúa como una enterotoxina viral. Esta glicoproteína conduce a elevaciones de niveles de calcio, un aumento del fluido de agua hacia la luz intestinal e induce una diarrea de tipo secretora, de manera semejante a algunas infecciones intestinales bacterianas, como shigelosis y cólera. La NSP4 expresada en las células incrementa la permeabilidad al calcio por la membrana plasmática y del retículo trayendo como consecuencia la lisis celular (20).

4. Vigilancia de rotavirus

Los programas de vigilancia observan la circulación de los serotipos a través de las diferentes regiones, así como el posible surgimiento de nuevas cepas de rotavirus. Igualmente son una herramienta importante para poner en práctica y con éxito las vacunas, tanto para aquellos países que tienen contemplada la introducción de las mismas, como para evaluar el impacto de la vacunación en la reducción de la enfermedad y la muerte una vez que se incorporen en los programas de vacunación. A la par, controlan las cepas circulantes después de la implementación de un programa de vacunación así como permiten la evaluación de la efectividad de la vacuna (21).

Estudios de vigilancia de rotavirus se han llevado a cabo en 140 países, estableciéndose redes dirigidas a proporcionar datos acerca de la epidemiología, que incluyen la carga de la enfermedad antes y después de la introducción de la vacuna (22).

Los protocolos de vigilancia recomendados a todos los miembros de la OMS, se llevaron a cabo por primera vez en Asia (23) y se fueron extendiendo a América Latina, Europa y África. Los datos recogidos de las diversas regiones tienen una elevada fiabilidad y validez (24).

Los datos actuales indican fluctuaciones de los tipos de rotavirus G/P, que varían por la geografía y la temporada, así como la aparición de tipos inusuales, como G5, G6, G8, G9, G12 y P[6] expandidos a nivel mundial durante los últimos años (16-18,25).

En Cuba se realizó el primer estudio para la detección de rotavirus desde 1987 y a partir de esta fecha se encuentran reportadas varias investigaciones del tema (Tabla 1). Estos estudios aunque no son de vigilancia como tal, han permitido monitorear la incidencia de la enfermedad, los genotipos circulantes, y la emergencia de nuevas cepas en la población cubana (26-32).

Los primeros estudios estaban dirigidos a la detección de rotavirus en muestras de heces empleando electroforesis en gel de poliacrilamida, ELISA, aglutinación en látex, y tiras de diagnóstico rápido (26-29). En el 2001 se realizó el primer estudio para la detección de genotipos del virus en Cuba, específicamente para la identificación del genotipo G9. Este estudio demostró la presencia de este serotipo en el 27% de los rotavirus identificados, a partir de muestras de heces fecales de niños menores de cinco años y que estaban hospitalizados por cuadros de diarreas (30).

Estudios más recientes han incluido igualmente el genotipaje de las cepas aisladas de niños hospitalizados por cuadros de diarreas (31), observándose que el genotipo G1P8 presentó un mayor predominio en los años 2006 y 2007. Para el año 2008 se incorpora el G9P8 con un mayor por ciento. Estudios realizados en el año 2015, mostraron que las combinaciones más comunes identificadas en Cuba son G9P8 (28.3%) y G1P8 (10%) encontrándose además nuevas combinaciones de serotipos como son G2P8 y G9P4 (32).

A partir del 2006, se ha conducido una pesquisa activa a través de la red New Vaccine Surveillance Network que abarcó varios hospitales pediátricos y salas de urgencias de los Estados Unidos de América (EUA). El genotipo G3P[8] fue el predominante en los años 2009 al 2011 con una prevalencia del 46 al 84%. En el año 2012, el genotipo G12P[8] reemplazó al G3P[8] como el más común con un 70% de prevalencia, lo cual permaneció hasta el 2013. A través de la vigilancia con esta red fueron detectadas las cepas vacunales de RotaTeq[®], y Rotarix[®], en el 0,6 al 3,4% de las muestras estudiadas en cada temporada.

Cepas de serotipos poco frecuentes o inusuales como G8P[4], G3P[24], G2P[8], G3P[4], G3P[6], G24P[14], G4P[6], G9P[4]) fueron confirmadas esporádicamente a través del periodo que duró esta observación (33).

Tabla 1. Resumen de los estudios realizados en Cuba.

| Edad | Muestras | | Método | Positividad (%) | Referencia |
|---|----------|-------|--|-----------------|------------|
| | Heces | (n) | | | |
| Menores de tres años | | 256 | PAGE | 27,7% | 26 |
| Desconocida (Laboratorio Nacional de Referencia de Rotavirus) | | 100 | Comparación entre Dot ELISA (CIGB) y PAGE | 68% | 27 |
| Menores de cinco años | | 1 732 | Hebertfast Line rotavirus (CIGB, Cuba), prueba rápida (10 a 15 minutos) para la detección de antígeno de rotavirus A en heces | 42,1% | 28 |
| Menores de cinco años | | 426 | Hebertfast Line rotavirus (CIGB, Cuba) | 40,14% | 29 |
| Menores de cinco años | | 55 | Microscopia electrónica/ RT-PCR | 9% | 30 |
| Menores de cinco años | | 64 | ELISA; IDEIA TM Rotavirus,OXOID Ltd., United Kingdom) para grupo A/VP6 Las muestras positivas se analizaron con RT-PCR para genotipaje G o P Multiplex PCR para genotipo específico | 67% | 31 |
| Menores de cinco años | | 110 | ELISA; IDEIA TM Rotavirus OXOID Ltd., (United Kingdom) para grupo A/VP6 Las muestras positivas se analizaron con RT-PCR para genotipaje G o P Multiplex PCR para genotipo específico | 54,5% | 32 |

5. Vacunas de rotavirus

La primera vacuna licenciada contra el rotavirus, con nombre RotaShield, pertenece a la firma comercial Wyeth Laboratories, Inc., (EUA), y fue aprobada por la Food and Drug Administration en octubre de 1998 (34). Esta vacuna tetravalente, representa los cuatro serotipos humanos más comunes G1, G2, G3 y G4 y está compuesta por una cepa de rotavirus de mono Rhesus (en representación del serotipo G3) y tres cepas de virus reordenados (35).

Los ensayos de eficacia demostraron un alto nivel de protección, entre 82 y 96%, en la prevención de la enfermedad diarreica grave y fue recomendada para la vacunación de lactantes a los dos, cuatro y seis meses de edad (35).

Varios meses después, cuando ya habían sido utilizadas más de un millón de dosis de la vacuna, el Sistema de Reporte de Eventos Adversos a Vacunas, detectó un número mayor al esperado de invaginación intestinal en niños, dentro de la semana posterior a la aplicación de la misma. Por este motivo, en julio de 1999 el Centro

para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) suspendió su uso, y fue retirada de inmediato del calendario de vacunación del país. El riesgo de la invaginación fue de al menos 25 veces y se presentaba entre los días 3 y 14 después de la primera dosis (36). El mecanismo de esta alteración es desconocido, se cree que la causa de este evento adverso es la cepa vacunal, la cual es específica de monos Rhesus (37). Aun cuando se retiró del mercado su legado perdura, pues identificó la edad a la cual los niños recibieron la vacuna como un factor importante en el riesgo de invaginación intestinal (38).

A partir de esta experiencia, la OMS recomienda atención especial en el seguimiento de todos los casos de eventos supuestamente atribuibles a la vacuna o la inmunización y en el caso de las vacunas de rotavirus, la búsqueda del evento invaginación intestinal (39).

A partir de este momento, para los criterios de seguridad de estas vacunas son requeridos estudios clínicos de gran tamaño para descartar el riesgo de invaginación asociada a la misma, que es de 1 en 10 000 personas (40).

Debido a la incidencia de esta enfermedad a nivel mundial, el desarrollo de vacunas y la introducción de las mismas ha sido una alta prioridad para la OMS y la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI).

Con la ayuda de ambas agencias internacionales varios países han evaluado esta situación y han decidido incorporar la vacuna contra rotavirus a sus calendarios (41). Su introducción en los Calendarios Nacionales de Vacunación de Latinoamérica ha sido declarada una prioridad también por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), considerándose a esta medida como una importante oportunidad para reducir en forma significativa la carga de enfermedad que implica esta patología. Dicha introducción se recomienda enfáticamente en los países donde las defunciones por diarrea representan $\geq 10\%$ de la mortalidad en niños menores de cinco años de edad (2-3, 22).

Vacunas disponibles en el mercado

Las vacunas actualmente en uso pueden ser divididas de manera general en dos tipos: cepas atenuadas con reordenamiento humano - bovino o cepa humana atenuada. Existen dos vacunas licenciadas, precalificadas por OMS y que están disponibles en el mercado: Rotarix[®] desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals (GSK)

y RotaTeq[®] producida por Merck and Co (40). Ambas vacunas pueden ser distribuidas por el GAVI, ya sea por estudios de intervención para la introducción de la vacuna o para los programas nacionales de inmunización (41).

El CDC describe las principales características de las vacunas disponibles, las que son resumidas en la Tabla 2 (40).

Ambas vacunas han demostrado su eficacia contra la diarrea de cualquier gravedad incluyendo la diarrea severa, en ensayos clínicos que involucran a cientos de miles de niños de Europa, EUA, Asia, África y América Latina (42-44).

Una de las principales limitaciones de estas vacunas es la diferencia que se observa en cuanto a la eficacia vacunal entre los países industrializados y los países subdesarrollados con una carga de la enfermedad diarreica elevada en niños menores de cinco años.

Los estudios clínicos realizados en países de Asia y África con ambas vacunas han logrado prevenir la gastroenteritis severa por RoV en poco más del 50%. En ensayos conducidos en Malawi, con la vacuna Rotarix[®] la eficacia fue de un 61.2% (IC 95% = 44,0 - 73,2) (42). Del mismo modo, en los ensayos de la vacuna RotaTeq[®] la eficacia contra gastroenteritis por RoV durante el primer

Tabla 2. Vacunas contra rotavirus disponibles en la actualidad.

| Nombre de la vacuna | Rotarix [®] | RotaTeq [®] |
|------------------------------|--|---|
| Fabricante /productor | GlaxoSmithKline Biologicals, | Merck and Co |
| Formulación | Monovalente, cepa humana atenuada | Pentavalente, vacuna reordenada bovino - humana |
| Cepas incluidas en la vacuna | G1P[8] | G1, G2, G3, G4 y P[8], |
| Dosis | 106 partículas de la cepa atenuada G1P[8] por dosis | 2,0 - 2,8 x 10 ⁶ unidades infecciosas por reordenamiento |
| Protección cruzada | Demostrada a una amplia variedad de cepas de serotipos comunes y nuevos | Demostrada a amplia variedad de cepas de serotipos comunes y nuevos |
| Esquema de inmunización | 2 dosis | 3 dosis |
| Presentación | - Vacuna líquida, con aplicador oral - Vacuna líquida en vial - Vacuna liofilizada reconstituida con CaCO ₃ buffer y con aplicador oral | Vacuna oral en vial |
| Requerimientos de almacenaje | 2 - 8 °C, no congelar y proteger de la luz | 2 - 8 °C, no congelar y proteger de la luz |
| Riesgos de invaginación | EC: No incremento del riesgo poslicenciamiento. Riesgo bajo | EC: No incremento del riesgo poslicenciamiento. Riesgo bajo |

año de seguimiento fue de 64,2 % en África (IC 95% = 40 - 79) y 51,0% en Asia (IC 95% = 13 - 73) (43).

En los países de América Latina ambas vacunas han disminuido de manera notable el riesgo de la gastroenteritis severa y la muerte en niños menores de 5 años por RoV. Hasta mayo del 2014, 16 países de la región han introducido ambas vacunas, y en algunos forma parte de su programa nacional de inmunización (3). Un análisis de doce estudios realizados en la región, indicó que la efectividad fue similar en ambos casos, Rotarix® tuvo un 54%, (IC 95% = 45 - 62) y para RotaTeq® fue 52%, (IC 95% = 36 - 64). La reducción de la hospitalización fue de un 73% mientras que la diarrea severa disminuyó en un 74% (44).

La eficacia disminuida en las poblaciones con elevada carga de la enfermedad tiene diversas causas, probablemente multifactorial, compartida con la experiencia anterior de la vacuna oral contra la poliomielitis. Se han postulado diferentes causas para esta limitación: la interferencia de otros virus o bacterias que colonizan el intestino; los anticuerpos derivados de la madre que neutralizan el virus (provenientes de la leche materna o adquirida trans-placentariamente); inmadurez del sistema inmune local; la malnutrición, enteropatía tropical.

Una razón que debe sumarse es la propia concomitancia con la vacuna de polio oral al ser incluida la vacuna de RoV en los calendarios de inmunización nacional (45). De ahí que en las últimas décadas encontramos un cambio de enfoque dirigido a la búsqueda de candidatos inactivados y de preferencia de uso parenteral para así resolver algunas de las limitaciones expuestas anteriormente y el evento asociado de invaginación.

A pesar de que la eficacia de ambas vacunas es menor entre las poblaciones de los países subdesarrollados, no se ha podido relacionar esta afectación con la inmunidad protectora de las mismas, al existir evidencias sustanciales de su efectividad contra cepas homólogas así como cepas parcial o totalmente heterólogas en diversos entornos geográficos (25, 46). Estos resultados dan una mayor seguridad a otras vacunas que se encuentran en estudio clínico o en etapa de desarrollo como ROTAVAC® (47), Rotavin-M1 (48) y la vacuna RV3-BB australiana (49).

Un aspecto muy importante y que impulsa el desarrollo de nuevas vacunas alternativas es el costo y suministro. El precio actual de las vacunas autorizadas queda fuera del alcance de las poblaciones con carga alta de gastroenteritis por RoV, lo cual se combina con el hecho

de que la capacidad de producción actual no puede cubrir todas necesidades de los niños a vacunar. Algunos países han considerado que no es costo efectiva por tener precios muy altos; en los EUA ambas vacunas (Rotarix® y RotaTeq®) a través del CDC tienen un precio de 184 - 192 dólares y en el mercado privado de 213 - 226 dólares (50).

Por tal motivo, las organizaciones como GAVI, lideradas por la OMS, OPS (Fondo Rotatorio) o UNICEF en colaboración con la industria han establecido estrategias para garantizar la sostenibilidad de los programas de inmunización principalmente subsidiando los precios o implementando acuerdos de fijar precios diferenciados de las vacunas, así como en aspectos relativos a equipamientos para mantener la cadena de frío y otros insumos (43).

Desde hace años se trabaja en el desarrollo y la búsqueda de nuevas vacunas que puedan ser de uso regional. La India es conocida por ser uno de los tres países con la mayor carga de enfermedad y dependerá para su suministro de vacunas de fabricación local, de ahí que cuenta en estos momentos con un vacuna de uso nacional (ROTAVAC®) (51). Esta vacuna logró la licencia para su producción y espera la entrada a la lista de Precalificación de la OMS en el periodo 2015-16. El interés principal es que una vez precalificada, ROTAVAC® podría ser comprada por la UNICEF y la OPS como una vacuna para los países elegibles por GAVI (41).

A la par existen otras dos vacunas disponibles en mercados nacionales de países asiáticos, estas son: Rotavin-M1, producida por Center for Research and Production of Vaccines y está licenciada para ser usada en Vietnam (48), y Lanzhou Lamb Rotavirus Vaccine (LLR), desarrollada y producida por el Lanzhou Institute of Biological Products de China (52).

ROTAVAC®, ejemplo de vacuna de uso nacional

La vacuna ROTAVAC® se desarrolló partir de una cepa humana neonatal de la India, la cepa 116E. Esta cepa está atenuada naturalmente, es del serotipo G9P[11], y presenta un reordenamiento que contiene un gen de origen bovino P[11], y 10 genes de rotavirus de origen humano (53). Esta vacuna surge a partir de la observación de un pediatra al ver que los recién nacidos se infectaban con el virus, no enfermaban y quedaban protegidos de la reinfección (19).

La vacuna fue inicialmente desarrollada como una colaboración bilateral entre investigadores de la India

y EUA. En el año 2000, la empresa Bharat Biotech International (Hyderabad, India), se encargó de completar el desarrollo y realizar los ensayos clínicos en la India. Con el paso del tiempo ha quedado demostrado que es posible desarrollar totalmente una vacuna por productores locales, pasando de una observación clínica valiosa, siguiendo a la virología clásica, inmunología, e investigaciones epidemiológicas hasta atravesar por el desarrollo del producto y llegar a licenciar la vacuna (54).

La vacuna oral ROTAVAC® es una formulación líquida con antiácido y con 105 Unidades de Focos Fluorescentes. Fue licenciada en la India en el año 2014 y tiene como indicación principal la inmunización activa de lactantes a partir de la edad de seis semanas para la prevención de gastroenteritis grave causada por RoV. Tiene un esquema de tres dosis, la primera a las seis semanas de edad y un intervalo entre las dosis siguientes de al menos 4 semanas (55-57).

Un año después de introducida esta vacuna se observó una eficacia de 56,3% (IC 95% = 36,7 - 69,9) y en el segundo año de 48,9% (IC 95% = 17,4 - 68,4), previene la diarrea de cualquier severidad y de otras etiologías, reduce los ingresos hospitalarios y el uso de la terapia de rehidratación oral.

De manera general, muestra un buen perfil de seguridad, y hasta el momento no incrementa el riesgo de invaginación, el cual se sigue por la farmacovigilancia (56-58). Ofrece protección amplia a los serotipos circulantes, con una inmunogenicidad moderada IgA anti RoV en suero y una baja excreción viral (56).

Consideraciones generales

La incorporación de las vacunas de rotavirus en los programas ampliados de inmunización de los países en desarrollo ha logrado la disminución de la mortalidad infantil, las consultas médicas y hospitalizaciones por diarrea aguda, especialmente en los países más pobres del mundo.

Esta introducción ha necesitado del esfuerzo y la participación de los gobiernos, con sus ministerios de salud así como de las organizaciones no gubernamentales y los principales productores.

Para mantener los resultados logrados hasta el momento, se debe acompañar de sistemas de vigilancia destinados a conocer el impacto de la vacunación en la disminución de enfermedad y a monitorear la dinámica de circulación de serotipos por si fuera necesario en el futuro incluir nuevos serotipos vacunales u otras vacunas.

Bibliografía

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2):136-41.
2. Steele AD, Madhi S, Cunliffe NA, Vesikari T, Phua KB, Lim F, et al. Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in African, Asian and European children: Relevance for timing of rotavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(9):2406-12. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1179412>
3. 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
4. Sigei C, Odaga J, Mvundura M, Madrid Y, Clark AD, Kenya ProVac Technical Working G, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Kenya and Uganda. *Vaccine* 2015;33 Suppl 1:A109-18.
5. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2010;376:615-23.
6. Chai PL, Lee WS. Out-of-pocket costs associated with rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization in Malaysia. *Vaccine* 2009;27S:F112-15. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.069
7. World Health Organization. Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin. Geneva: WHO; 2013.
8. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381:1405-16.
9. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Ped Infect Dis J* 2002; 21:221-7
10. Estes M. Rotaviruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Virology* 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p.1747-86.
11. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Virology* 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001. p.1787-1833.
12. Matthijnsens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Bányai K, Estes MK, et al. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol* 2008;153:1621-29.
13. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 1:S30-6.
14. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotaviruses. *Lancet* 2002;359:640-2.
15. O’Ryan M. Vacunas anti-rotavirus: Al fin una realidad. *Rev Chil Infect* 2005;22(4):345-54.

16. Tra My PV, Rabaa MA, Vinh H, Holmes EC, Hoang NV, Vinh NT, et al. The Emergence of Rotavirus G12 and the Prevalence of Enteric Viruses in hospitalized Pediatric Diarrheal Patients in Southern Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2011;85(4):768-75. doi:10.4269/ajtmh.2011.11-0364
17. Sharma S, Paul VK, Bhan MK, Patrima R. Genomic characterization of nontypeable rotaviruses and detection of a rare G8 strain in Delhi, India. *J Clin Microbiol* 2009;47:3998-4005.
18. Mullick S, Mandal P, Nayak MK, Ghosh S, De P, Rajendran K, et al. Hospital based surveillance and genetic characterization of rotavirus strains in children (<5 years) with acute gastroenteritis in Kolkata, India, revealed resurgence of G9 and G2 genotypes during 2011–2013. *Vaccine* 2014;32 Suppl 1:A20-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.018.
19. Das BK, Gentsch JR, Hoshino Y, Ishida S, Nakagomi O, Bhan MK, et al. Characterization of the G serotype and genogroup of New Delhi newborn rotavirus strain 116E. *Virology* 1993;197:99-107.
20. Estes MK, Morris AP. A viral enterotoxin. A new mechanism of virus induced pathogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1999;473:73-82.
21. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88:49-64.
22. Widdowson MA, Steele D, Vojdani J, Wecker J, Parashar U. Global rotavirus surveillance: determining the need and measuring the impact of rotavirus vaccines. *J Infect Dis* 2009;200:S1-8.
23. Bresee J, Fang ZY, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soenarto Y et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2004;10:988-95.
24. Lin CL, Chen SC, Liu SY, Chen KT. Disease Caused by Rotavirus Infection. *Open Virol J* 2014;8:14-19.
25. Velasquez D, Parashar UD, Jiang B. Strain diversity plays no major role in the varying efficacy of rotavirus vaccines: An overview. *Infect Genet Evol* 2014;28:561-71.
26. de la Cruz F, Guzmán MG, Esquivel M, Grandio O, Vázquez S, Bravo J. Clinical and epidemiologic aspects of acute diarrhea caused by rotavirus in children. Cuba 1982-1984. *Rev Cubana Med Trop* 1990;42(2):178-87.
27. Ribas MA, Fernández D, Rodríguez C, Toraño I, Pimentel T. Evaluación de un Dot ELISA para la detección de antígeno de Rotavirus. *Rev Cubana Med Trop* 1996;48(1).
28. Aguiar P, Rojas O, Ribas MA. Proporción de casos esporádicos de diarreas agudas causadas por rotavirus del grupo A en Cuba, julio-noviembre, 2006. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2009;47(2).
29. Pérez J, Valdés-Dapena M, Rodríguez O, Torres K, Piñeiro E. Diarrea Aguda por Rotavirus en niños hospitalizados. *Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez"*. 2012. *Panorama Cuba y Salud* 2015;10(1):39-43.
30. Cunliffe N, Dove W, Bunn J, Ben Ramadam M, Nyangao J, Riveron R, et al. Expanding global distribution of rotavirus serotype G9: Detection in Libya, Kenya, and Cuba. *Emerg Infect Dis* 2001;7:890-92.
31. Ribas MA, Nagashima S, Calzado A, Acosta G, Tejero Y, Cordero Y et al. Emergence of G9 as a Predominant Genotype of Human Rotaviruses in Cuba. *J. Med Virol* 2011;83(4):738-44.
32. Ribas MA, Tejero Y, Cordero Y, León MA, Rodríguez M, Pérez-Lastre J. Detection of rotavirus and other enteropathogens in children hospitalized with acute gastroenteritis in Havana, Cuba. *Arch Virol* 2015;160(8):1923-30.
33. Bowen MD, Mijatovic-Rustempasic S, Esona MD, Teel EN, Gautam R, Sturgeon M, et al. Rotavirus Strain Trends during the Post-Licensure Vaccine Era: United States, 2008-2013. *J Infect Dis* 2016;214(5):732-8.
34. Center for Disease Control. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR* 1999;48:1-20.
35. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Perez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 1:S65–72.
36. Center for Disease Control. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR* 1999;48:1007.
37. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;54:110.
38. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception. *J Infect Dis* 2006;193(6):898. doi: 10.1086/500217.
39. World Health Organization Report of GACVS meeting of 11-12 December 2013. *WHO Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:53–60.
40. Center for Disease Control. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009;58:1-25.
41. Gandhi G. Charting the evolution of approaches employed by the Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI) to address inequities in access to immunization: a systematic qualitative review of GAVI policies, strategies and resource allocation mechanisms through an equity lens (1999–2014). *BMC Public Health* 2015;15:1198. doi 10.1186/s12889-015-2521-8.
42. Bar-Zeev N, Kapanda L, Tate JE, Jere KC, Iturriza-Gomara M, Nakagomi O, et al. Effectiveness of a monovalent rotavirus vaccine in infants in Malawi after programmatic roll-out: an observational and case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):422-8.
43. World Health Organization. *Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin*. Geneva: WHO; 2012.
44. Santos V, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and metaanalysis. *Infect Dis Poverty* 2016;5:83. doi 10.1186/s40249-016-0173-2.
45. Patel M, Steel D, Parashar U. Influence of oral polio vaccines on performance of the monovalent and pentavalent rotavirus

- vaccines *Vaccine* 2012;30 Suppl 1:A30-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.093.
46. E Clarke, Desselberger U. Correlates of protection against human rotavirus disease and the factors influencing protection in low-income settings. *Mucosal Immunology* 2015;8:1-17. doi:10.1038/mi.2014.114.
 47. World Health Organization. Full report of GACVS meeting of 11-12 June 2014. *WHO Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:321-36
 48. Dang DA, Nguyen VT, Vu DT, Nguyen TH, Nguyen DM, Yuhuan W, et al. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children. *Vaccine* 2012;30 Suppl 1:A114-21.
 49. Bines JE, Danchin M, Jackson P, Handley A, Watts E, Lee KJ, et al. Safety and immunogenicity of RV3-BB human neonatal rotavirus vaccine administered at birth or in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(12):1389-97. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00227-3.
 50. Nelson EA, de Quadros CA, Santosham M, Parashar UD, Steele D. Overcoming perceptions of financial barriers to rotavirus vaccine introduction in Asia. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(11):2418-26.
 51. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:2136-43.
 52. Fu C, He Q, Xu J, Xie H, Ding P, Hu W, et al. Effectiveness of the Lanzhou lamb rotavirus vaccine against gastroenteritis among children. *Vaccine* 2012;31(1):154-8.
 53. Glass RI, Bhan MK, Ray P, Bahl R, Parashar UD, Greenberg H, et al. Development of Candidate Rotavirus Vaccines Derived from Neonatal Strains in India. *J Infect Dis* 2005;192:S30-5.
 54. Bhan MK, Glass RI, Ella KM, Bhandari N, Boslego J, Greenberg HB, et al. Team science and the creation of a novel rotavirus vaccine in India: a new framework for vaccine development. *Lancet* 2014;383:2180-3. <http://dx.doi.org/10.1016>
 55. Bhandari N, Sharma P, Glass RI, Ray P, Greenberg H, Taneja S, et al. Safety and immunogenicity of two live attenuated human rotavirus vaccine candidates, 116E and I321, in infants: results of a randomised controlled trial. *Vaccine* 2006;24:5817-23.
 56. Bhandari N, Sharma P, Taneja S, Kumar T, Rongsen-Chandola T, Appaiahgari B, et al. A Dose-Escalation Safety and Immunogenicity Study of Live Attenuated Oral Rotavirus Vaccine 116E in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis* 2009;200:421-9.
 57. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian children in the second year of life. *Vaccine* 2014;32 Suppl 1:A110-6.
 58. John J, Kawade A, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, Bhandari N, Taneja S, et al. Active surveillance for intussusception in a phase III efficacy trial of an oral monovalent rotavirus vaccine in India. *Vaccine* 2014;32 Suppl 1:A104-9.

Rotavirus vaccines: current status and future trends

Abstract

Prior to the introduction of rotavirus vaccines in 2006, this pathogen was the leading cause of gastroenteritis among children under five years old of the entire world. Vaccines are a principal strategy to protect children against severe rotavirus gastroenteritis. There are currently two vaccines commercially available Rotarix® and RotaTeq® and their administration is having a significant impact on the reduction in rotavirus hospitalizations and ambulatory consultations. However, the cost of supporting a national immunization program for poor countries is relatively high. There is also the concern that the vaccine may lead to the selection and spread of new strains antigenically different, decreasing the vaccine efficacy. In order to solve these issues some vaccine manufacturers are developing new vaccines such as ROTAVAC® licensed for use in India. Health authorities in several countries have implemented monitoring programs in sentinel hospitals to follow hospitalization due to rotavirus gastroenteritis and to conduct studies to evaluate the effectiveness and impact of the vaccine.

Keywords: rotavirus, vaccines.

Recibido: Julio de 2016

Aceptado: Octubre de 2016