



Módulo 4: Enfermedades y vacunas en el menor de un año

ROTAVIRUS

Objetivos:

- Conocer la epidemiología de la enfermedad producida por la infección por Rotavirus
- Conocer las características de las vacunas para Rotavirus
- Señalar los esquemas de vacunación, las vías de administración y los tipos de vacunas existentes
- Conocer los eventos adversos probables y contraindicaciones de la vacuna
- Analizar la eficacia de la vacuna

1- Epidemiología:

Hasta 1973, la etiología de la mayoría de casos de diarrea en los niños era un misterio. En ese año, partículas virales con forma de rueda fueron observadas en biopsias de mucosas obtenidas del duodeno de niños con gastroenteritis. Estas partículas, llamadas “rotavirus”, por la palabra en latín “rueda”, pronto fueron descritas como la principal causa de gastroenteritis en lactantes y niños a nivel mundial. La carga que esta enfermedad representa es intimidante y el rotavirus se mantiene como una de las infecciones de la niñez que necesitan control a través de la vacunación,

Luego de las afecciones perinatales, las enfermedades infecciosas constituyen la segunda causa de mortalidad en los menores de 5 años y dentro de éstas, la diarrea aguda y la neumonía son las que conllevan el mayor impacto. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la enfermedad diarreica aguda es la tercera causa de mortalidad en menores de 5 años a nivel mundial y el rotavirus es el principal agente causal. A pesar del descenso en la mortalidad global en las últimas décadas, la neumonía y la diarrea todavía representan el 40% de las muertes, constituyendo la causa más



frecuente de consulta médica pediátrica en los países con menores recursos. Además, causa alrededor del 10% de las internaciones en la primera infancia con gran impacto sobre el sistema de salud.

En América Latina y el Caribe, en el año 2015 fallecieron 196.000 niños menores de 5 años y la diarrea aguda fue la tercera causa de muerte. Tal es el impacto de esta enfermedad en la infancia que en el año 2016 la OMS y Unicef definieron un plan mundial que tiene como objetivo poner fin a las muertes asociadas a neumonía y diarrea para el año 2025.

En los menores de 2 años, en los países o áreas desarrollados la diarrea por rotavirus es la causa más frecuente en los niños con gastroenteritis que requieren atención médica, internación o bien, pérdida de días de trabajo de los padres, con baja incidencia de mortalidad; en los países en vías de desarrollo o áreas con escasos recursos es una causa importante de morbimortalidad por deshidratación.

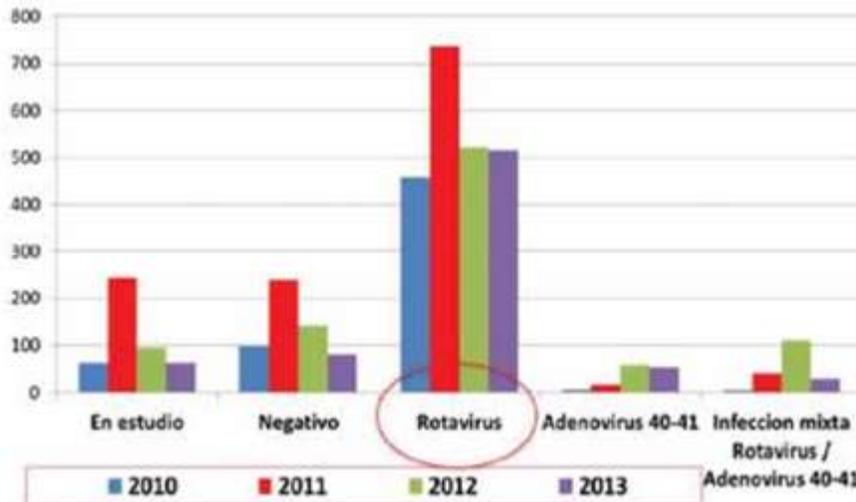
Es decir, aunque la morbimortalidad asociada a esta patología está determinada por el nivel socio-económico-cultural de la población afectada y la cercanía a los centros de atención primaria, la enfermedad por rotavirus es la principal causa de consulta médica e internación por diarrea aguda y no se relaciona con el nivel socioeconómico, afectando por igual a todos los niños independientemente de su condición social.

Durante el primer semestre de 2006, se realizó una evaluación en 5 hospitales públicos para establecer la proporción de gastroenteritis por rotavirus en la consulta ambulatoria y los genotipos circulantes en los menores de 5 años. Se detectó rotavirus en el 38,4% de las muestras de materia fecal y las cepas más frecuentes fueron G9, G3 y G2 en menor proporción.

La media de edad de los niños afectados es de 9 a 15 meses en los países desarrollados y de 6 a 9 meses en los países en vías de desarrollo.

La vigilancia epidemiológica de laboratorio de Argentina (SIVILA) según etiología viral evidenció la clara predominancia del rotavirus como agente etiológico en nuestro país.

Notificación de diarreas según etiología viral. Argentina, acumulado años 2010 a 2013.



Fuente: SNVS-C2; DiCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

En los últimos años, en algunos países la mortalidad por diarrea fue disminuyendo debido a medidas sanitarias, no obstante, éstas no han sido suficientes. Teniendo en cuenta que las diarreas de origen viral no están asociadas a las condiciones socioeconómicas y la protección contra ellas surge de la memoria inmunológica, las vacunas son una herramienta útil para su control.

La vacuna contra el rotavirus ha sido declarada prioritaria por la OPS para su incorporación en Calendarios Nacionales de Latinoamérica.

Brasil fue el primer país que incorporó la vacuna para Rotavirus al calendario Nacional y se ha incluido en Canadá, EEUU, Panamá, Venezuela, México, Costa Rica, El Salvador, Nicaragua, Ecuador, Bolivia, Colombia, Honduras, Perú, Paraguay, Islas Caimán y Guyana. Desde el año 2015 forma parte también del Calendario Nacional de Vacunas Argentino.

La vacuna anti-rotavírica constituye una oportunidad importante para disminuir la diarrea grave causada por rotavirus y la letalidad que esta patología produce en niños menores de 5 años, además del impacto socio económico negativo generado por la enfermedad.

El uso de esta vacuna debería formar parte de una estrategia integral para el control de las enfermedades diarreicas, que sea complementada con el mejoramiento de la higiene y el saneamiento ambiental (provisión de agua segura y eliminación sanitaria de excretas),

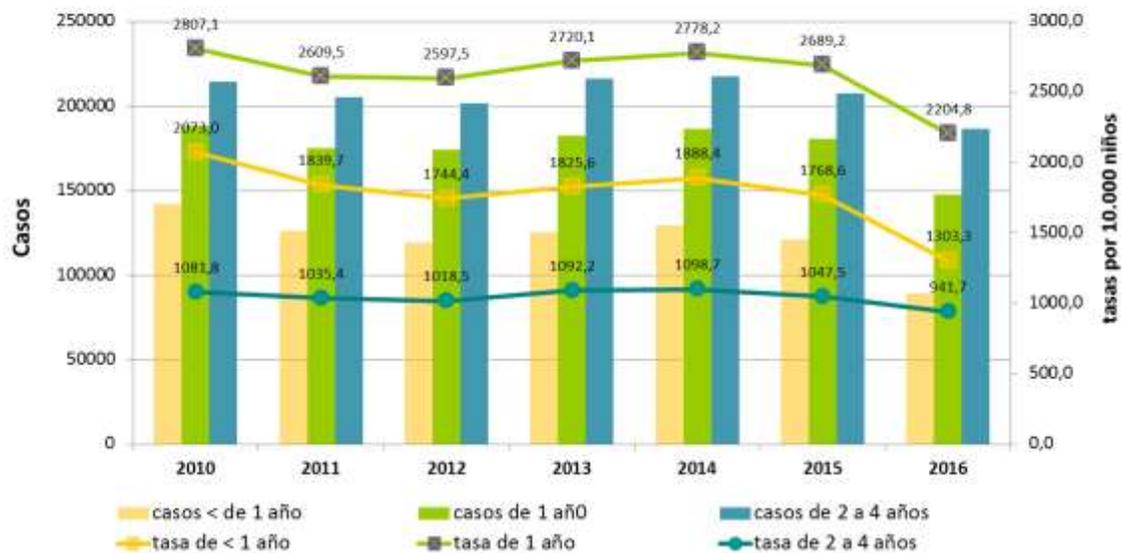


la administración en la comunidad de sales de rehidratación oral y la optimización general en la atención de los casos, entre otras intervenciones.

En Argentina, se notificaban entre 1.100.000 a 1.250.000 casos de diarreas agudas por año. El 45-50 % pertenecen a niños menores de 5 años lo que equivale a 490.000 a 550.000 casos de diarreas anuales y a tasas entre 1.450-1.650/10.000 niños menores de 5 años por año

Al analizar los casos de diarreas notificadas por grupo etario, las tasas más altas corresponden a los niños entre 12 a 24 meses, siguiendo en frecuencia los menores de 12 meses de edad y luego los niños de 2 a 4 años. En los últimos años se evidencia, en los dos grupos de niños más pequeños una notable disminución de las cifras.

Casos y tasas de DA en niños <1 año, 1 año y 2-4 años. Argentina 2010-2016



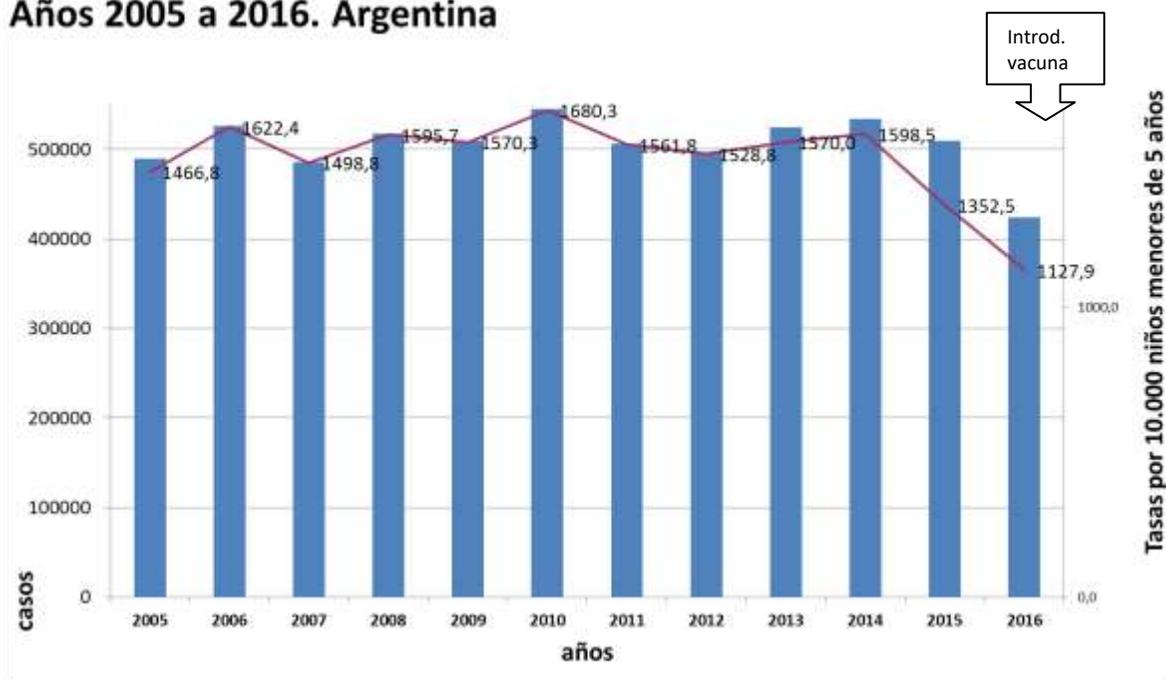
Fuente: GeCo. Extracción 24.02.17; DICEI, Ministerio de Salud de la Nación.

(Ref: DA: diarrea aguda)



A través de la vigilancia epidemiológica de Argentina (SIVILA/SNVS) se evidenció el predominio del rotavirus como principal agente etiológico de las diarreas agudas, con una estacionalidad invernal y mayor carga de enfermedad en los menores de 1 año. Gomez y col. analizaron el impacto de la enfermedad por rotavirus en Argentina en la era prevacunal, demostrando que uno de cada dos niños realiza una consulta por diarrea, uno de cada 12 es internado y uno de cada 2.600 fallece por esta causa, antes de los cinco años de edad. Dada la alta carga de esta enfermedad, en el año 2015 la vacuna monovalente contra rotavirus fue incorporada al Calendario Nacional de Vacunación. Luego de esta implementación, la cobertura de vacunación a nivel nacional fue de 60,9% para la segunda dosis en el año 2015 y 75,1% en el año 2016. Si se analiza el impacto de esta vacunación, según datos del Ministerio de Salud de la Nación, las tasas de diarreas agudas en menores de 5 años desde el año 2005 hasta el 2014 se mantuvieron por encima de 1400 casos por cada 10.000 niños menores de un año. A partir del año 2015 - introducción de la vacuna- comienza a observarse un descenso sostenido de la tasa de incidencia de diarreas agudas para alcanzar en el año 2016 una tasa de 1.127,9 casos por cada 10.000 niños menores de 5 años, es decir un impacto global de 10,4% ($p < 0,001$), con importancia en el grupo de menores de 1 año.

Casos y tasas de diarreas en menores de 5 años. Años 2005 a 2016. Argentina



Fuente: GeCo extracción 02/2017



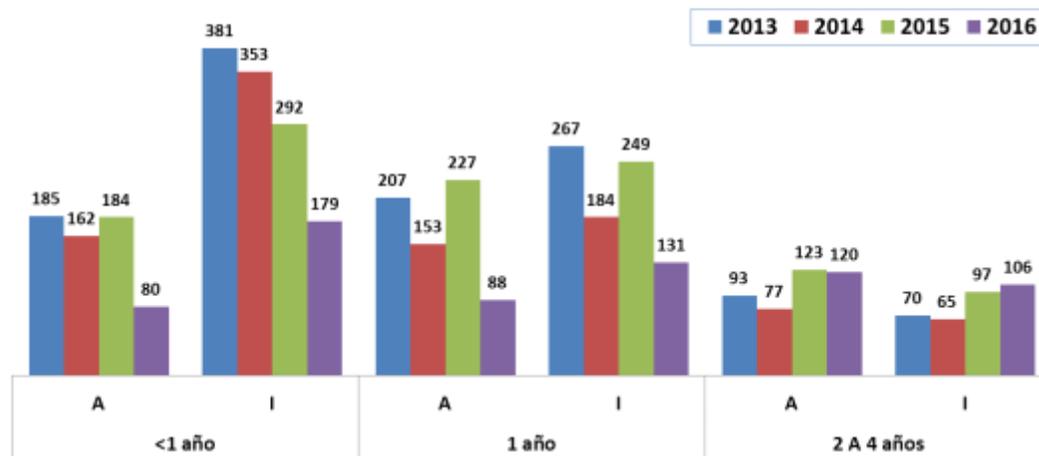
Así también, en los gráficos que siguen se observa una disminución en el rescate de rotavirus como agente causal de diarrea aguda en niños menores de 5 años, tanto en niños de consulta ambulatoria como internados.



Fuente: SNVS. Sivila. Extracción 27.03.17

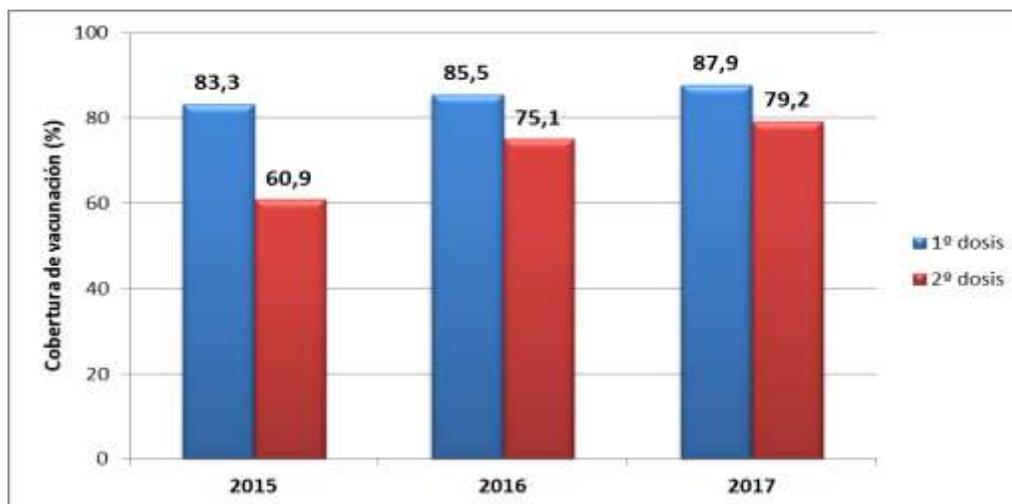


Diarreas por rotavirus en menores de 5 años. Ambulatorios (A) vs Internados (I) Años 2013 a 2016



Fuente: SNVS. Sivila. Extracción 27.03.17

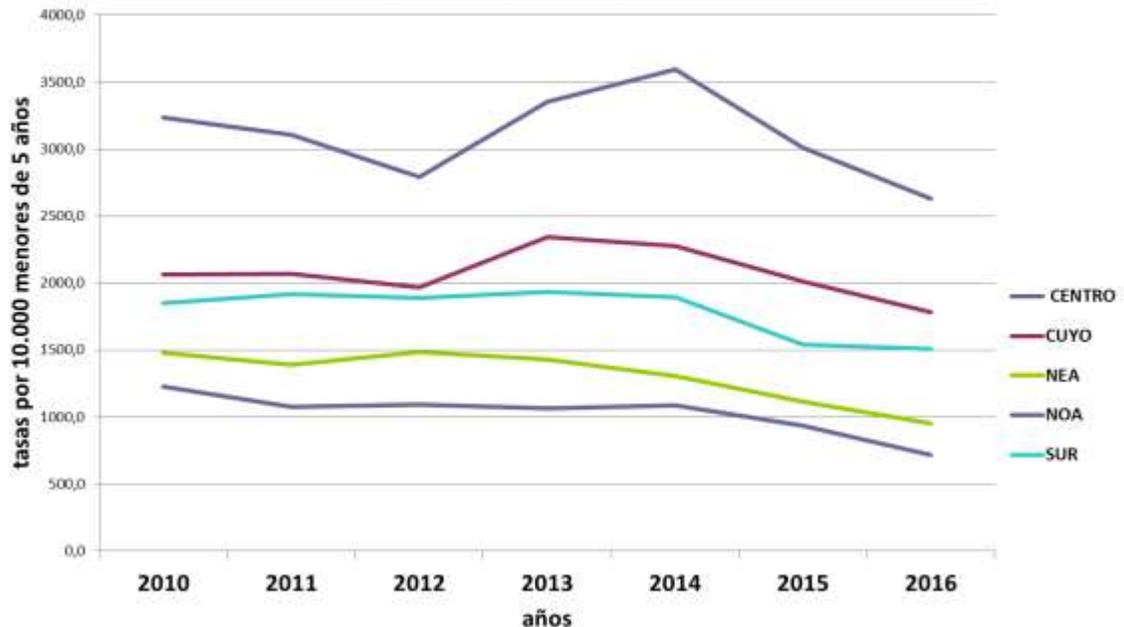
Las coberturas de vacunación en Argentina aún no alcanzan el objetivo de 95%, pero desde la implementación han ido en aumento paulatinamente, mostrando un impacto en la población pediátrica como se muestra antes.



Fuente: DiCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

Al comparar las diferentes regiones de nuestro país, se evidenció que luego de la aplicación de la vacuna rotavirus en el Calendario Nacional, la Región del noroeste (NEA) y Centro evidenciaron reducciones significativas en las tasas promedio de diarrea aguda en menores de 5 años, 17,3% y 15,5% respectivamente. En cambio, la región noroeste (NOA) presentó una menor reducción de los casos (2,5%), por lo que la diarrea aguda continúa siendo aún un problema importante para la salud pública de la región

Tasas de diarreas en menores de 5 años según región Argentina 2010 a 2016



Desde la implementación de la vacunación contra rotavirus, la incidencia de diarrea aguda de ésta etiología ha disminuido, así como el número global de casos de diarrea. Se observa en la literatura que como resultado del éxito de la vacuna contra rotavirus, los Norovirus comenzaron a ser los agentes etiológicos predominantes de las gastroenteritis agudas virales en pediatría. Se requiere un sistema de vigilancia continua e integrada para comprender la epidemiología y la evolución de estos agentes virales para ajustar medidas de prevención y control de la enfermedad.

2- Agente infeccioso y cuadro clínico:

El **rotavirus** de 70 a 90 nm de diámetro pertenece a la familia Reoviridae. Son virus sin envoltura, con un genoma compuesto por con 11 segmentos de ARN de doble cadena rodeado de tres capas proteicas concéntricas. Posee capsómeros que se irradian desde la cápside más interna a la más externa como espículas y le da la morfología característica de rueda en la microscopía electrónica a la que debe su nombre (rota=rueda).

En la naturaleza existen al menos 7 grupos (A, B, C, D, E, F, G) presentes en una cantidad importantes de mamíferos; cerdos, perros, gatos, vicuñas, caballos, conejos,



monos, etc., sin embargo, sólo los grupos A, B y C afectan humanos, siendo el grupo A el más común.

La naturaleza genética del rotavirus permite tener una amplia variedad de serotipos y genotipos que circulan de manera estacional y regional, es decir los genotipos presentes en una población u otra varían, los genotipos circulantes de Argentina no son los mismos que los que circulan en Japón; asimismo, los genotipos predominantes durante este año en una región no serán los mismos que aparecerán el próximo año en esta misma región, por eso es tan importante realizar la vigilancia de los genotipos que están circulando.

Las cepas se tipifican en base a dos proteínas de la cápside externa, VP4 y VP7, que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y determinan el serotipo. Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan G y los definidos por la sensibilidad a las proteasas de la VP4, se denominan P, estableciéndose un sistema de tipificación doble. Se han reconocido 23 genotipos G y 31 genotipos P.

De la combinación de los 11 segmentos de genes se forman genogrupos, siendo tres los más frecuentemente encontrados. El grupo más común es el Wa-like que comprende a la mayoría de las cepas de Rotavirus de serotipos G1, G3, G4 y G9, mientras que el genogrupo DS-1-like está compuesto principalmente por la cepa G2. Estos serotipos conjuntamente con las proteínas P1A[8] o P1B[4] representan aproximadamente el 90% de las cepas analizadas en el mundo. Es importante debido a que está bien establecida la protección cruzada entre cepas del mismo genogrupo.

La distribución de la enfermedad es universal, la vía principal de transmisión es la fecal-oral. Como la mayoría de los virus sin envoltura, rotavirus sobrevive en fómites por largos períodos de tiempo, siendo muy contagioso (se necesitan pocos viriones para inducir la enfermedad). Una persona infectada empieza a arrojar virus en las heces, e incluso por la orofaringe, antes del inicio de los síntomas. Millones de partículas virales se excretan por gramo de materia fecal en los niños infectados.

El virus es estable en el ambiente y se elimina durante aproximadamente 1 semana por materia fecal, pudiendo ser más prolongada la eliminación en inmunocomprometidos. La dosis infectiva es baja, < 100 partículas virales/ml. La diseminación intra-familiar y dentro de hospitales, guarderías y otras instituciones es muy frecuente y puede ocurrir de persona a persona, a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados y contacto con superficies contaminadas. Se ha sugerido la transmisión por vía respiratoria del virus, ya que si bien el rotavirus no se multiplica eficazmente en las vías respiratorias se ha encontrado en las secreciones.

En los climas templados, la diarrea por rotavirus presenta picos estacionales en los meses más fríos; en los climas tropicales se producen casos durante todo el año, a menudo con un pico menos intenso en los meses más fríos y secos.



Los rotavirus se adhieren al epitelio intestinal y se replican en los enterocitos maduros de las vellosidades en las primeras porciones del intestino. Luego de un período de incubación de 1 a 3 días, la infección se disemina hacia el íleon.

Las lesiones en las vellosidades de la mucosa llevan a una alteración en la absorción y secreción. También se ha identificado la producción de una enterotoxina viral que actuaría en forma similar a las exotoxinas bacterianas.

En los adultos las infecciones generalmente son subclínicas, pero se presentan brotes en unidades de atención geriátrica. Ocasionalmente produce diarrea en los viajeros adultos, así como diarrea en pacientes inmunodeficientes y en ancianos. La enfermedad es rara en neonatos; los anticuerpos maternos transplacentarios, los cambios dependientes de la edad en la mucosa intestinal y la leche materna, probablemente juegan un papel en la protección de este grupo. En los niños el primer episodio de gastroenteritis por rotavirus es el que se presenta con mayor severidad clínica, disminuyendo la gravedad en los episodios subsiguientes. La mayoría de las infecciones sintomáticas se observan entre los 3 meses y los 2 años, con una mayor incidencia entre los 7 y 15 meses de edad. En estudios longitudinales se demostró que la infección primaria por rotavirus genera una protección natural contra las re-infecciones y esta protección es mayor para las formas graves.

Los síntomas más frecuentes son la diarrea y vómitos, pueden ser de magnitud variable. Las deposiciones generalmente son acuosas, 5 a 10 por día, sin sangre, aunque a veces pueden observarse algunas estrías sanguinolentas. En los casos graves son causa de deshidratación con riesgo de muerte, si no se hidrata rápidamente al niño.

Los primeros días puede presentar fiebre que cede dentro de las 48 – 72 hs, al igual que los vómitos, mientras que la diarrea se prolonga por 5 a 8 días en niños con adecuada nutrición y función inmunológica.

Además de los síntomas de gastroenteritis se puede observar elevación transitoria de las enzimas hepáticas y síntomas sistémicos como respiratorios, circulatorios y encefalitis.

La lactancia materna a través de la lactaderina protege contra la infección sintomática por rotavirus. La protección clínica está relacionada a la respuesta inmunológica local y sistémica y/o inmunidad celular. Las infecciones por rotavirus, tanto primaria como las secundarias, desencadena la producción de anticuerpos IgA, IgM e IgG en suero, secreciones intestinales y saliva.

El rotavirus es también una importante causa de diarrea nosocomial. En un estudio se comprobó la reducción de los episodios de infección hospitalaria por rotavirus de 5,9 episodios/1.000 egresos a 2,2 cuando se incrementa el lavado de manos del 62% al 81% y el uso de gel alcohólico de 4% a 29%.

El diagnóstico que indica la presencia del virus en el individuo se realiza mediante pruebas inmunológicas (ELISA) en muestras fecales donde se detectan los antígenos (proteínas del virión). La genotipificación es una herramienta para el monitoreo de los genotipos circulantes en cada región.

Un paciente con rotavirus es tratado con terapia de soporte evitando su deshidratación y manteniendo sus signos vitales estables.

3- Agente inmunizante

El desarrollo de vacunas contra rotavirus se inició a mediados de la década de 1970 basadas en la atenuación de virus vivos provenientes de cepas animales relacionados antigénicamente. En 1998 se autorizó en Estados Unidos la vacuna tetravalente (Rota-Shield) que se desarrolló con la cepa rhesus e introduciendo los genes de la cápside externa que codifican VP4 y VP7 en el virus madre creando cepas que generen protección específica de serotipo (G1, G2, G3, G4). Esta vacuna fue retirada antes del año de su comercialización debido a un evento adverso, poco frecuente pero probablemente relacionado, que fue la invaginación intestinal. Estudios posteriores confirmaron la asociación entre la aplicación de la vacuna y la invaginación, pero el riesgo fue menor que el estimado inicialmente.

En la actualidad existen dos vacunas aprobadas, la vacuna monovalente humana G1 P1[8] (Rotarix®) y la vacuna pentavalente re-asociada humana-bovino G1, G2, G3, G4 y P1 [8] (RotaTeq®).

Ambas vacunas aprobadas por EMEA, FDA y ANMAT, son seguras y efectivas para la prevención de la enfermedad gastrointestinal causada por rotavirus.

Las características de dichas vacunas son:

Vacuna monovalente de virus vivos atenuados (Rotarix®)

- Vacuna a virus vivos humanos atenuados. Cada dosis de vacuna contiene rotavirus vivo atenuado propagado en células Vero (cepa RIX4414). Está preparada con el serotipo G1P1A[8] y numerosos antígenos que, según se ha demostrado, otorgan protección cruzada contra los serotipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], y G9P[8].
- Se presentan con formulación líquida
- Se administra vía oral (1,5ml)

- Se conserva entre 2°C a 8°C protegida de la luz.
- Tiene replicación intestinal y el virus se elimina por materia fecal entre el 15 y el 50% de los niños vacunados.
- No hay que restringir la ingesta de alimentos o líquidos por parte del lactante, ni antes ni después de la vacunación.

Vacuna pentavalente a virus vivos atenuados (Rota Teq®)

- Vacuna a virus atenuado re-asociado con virus bovino (WC3) y proteínas de superficie de cinco serotipos humanos G1, G2, G3, G4, y P1[8].
- Se administra por vía oral
- Presentación como formulación líquida y se almacena en temperatura entre 2°C a 8°C protegida de la luz.
- No tiene replicación intestinal, habiéndose observado eliminación por materia fecal en el 13% de los vacunados con la 1ª dosis, siendo despreciable con las dosis posteriores.
- La vacuna (2 ml de solución por dosis) se administrará apretando cuidadosamente el tubo y administrando la vacuna dentro de la boca del niño.
- La vacuna puede administrarse independientemente de la comida, la bebida o la leche materna.
- Si el paciente vomita luego de la aplicación de la vacuna, no es necesario repetir la dosis de la misma, si recibió la mayor parte de la dosis administrada.

No se han observado dificultades en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican conjuntamente con las Vacunas del Calendario Nacional u otras como las vacunas acelulares.

Las bases que sustentan la vacunación están generadas en estudios que demostraron que la infección natural por rotavirus confiere protección contra gastroenteritis clínicamente significativas durante la reinfección y reduce la frecuencia de episodios de diarrea posteriores. Se ha comunicado también que, en algunos casos, la infección natural o la inmunización con un serotipo de rotavirus puede generar inmunidad no solo específica del serotipo involucrado (inmunidad homotípica) sino también contra un serotipo diferente (inmunidad heterotípica).

Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos para rotavirus, la seroconversión luego de haber completado el esquema de vacunación es alto y se mantiene la eficacia para las gastroenteritis.

Existen en desarrollo otras vacunas para rotavirus.

Con el propósito de controlar la enfermedad enteral causada por rotavirus en niños de Argentina, a fin de disminuir la internación, morbilidad y mortalidad de la gastroenteritis aguda por rotavirus y sus complicaciones, así como el impacto socioeconómico que genera, se incorpora al Calendario Nacional desde el 1º de enero de 2015 la vacuna antirotavirus monovalente con dos dosis.

Los objetivos de esta estrategia son:

- Controlar los episodios de diarrea aguda moderada o grave, vacunando lactantes, grupo etario en que las vacunas contra rotavirus demostraron mayor eficacia y seguridad.
- Disminuir la incidencia, las complicaciones, la tasa de internación y muerte por infecciones gastrointestinales causadas por rotavirus en niños de Argentina.

El esquema completo de vacunación antirotavírica se compone de dos dosis que deberán ser aplicadas con el siguiente esquema en lactantes inmunocompetentes, con el resto de las vacunas del Calendario Nacional correspondientes por edad:

- 1º dosis de vacuna contra rotavirus: Niños de 2 meses de edad.
- 2º dosis de vacuna contra rotavirus: Niños de 4 meses de edad.

Si estos niños concurren a vacunarse tardíamente (> 2 meses) pero sin haber superado las 14 semanas y 6 días, deberán iniciar esquema. Recibirán dos dosis de vacuna, separadas entre sí por un período mínimo de 4 semanas entre ellas, completando el esquema de vacunación antes de las 24 semanas (6 meses) de vida.



Considerando las vacunas contra rotavirus disponibles actualmente se tabulan las indicaciones establecidas para ambas vacunas:

Vacuna	Pentavalente humana-bovina (Rota Teq®)	Monovalente humana (Rotarix®)*
Nº de dosis	3	2
Vía	Oral	Oral
Edad recomendada	2-4-6 meses de vida	2-4 meses de vida
Mínima edad 1º dosis	6 semanas	
Máxima edad 1º dosis	14 semanas y 6 días	
Intervalo interdosis	4 semanas	
Máxima edad última dosis	8 meses y 0 día	6 meses y 0 día

*Vacuna incorporada en Calendario de Vacunas de Argentina

De ser posible el esquema debe completarse con el mismo producto, sin embargo no debe diferirse la vacunación si no se cuenta con la misma vacuna previamente aplicada o se desconoce la misma; en estas situaciones debe completarse el esquema con el producto disponible. Es de buena práctica anotar el nombre comercial de la vacuna en el certificado de vacunación del niño.

Si bien en las indicaciones del laboratorio figura que en el caso poco probable de que un lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de vacuna, podría administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación, la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, DICEI, del Ministerio de Salud de Argentina, recomienda, luego de la incorporación de la vacuna al Calendario Nacional, no repetir la dosis de esta vacuna.

En aquellos niños a los que se les hubiese administrado, inadvertidamente, la primera dosis de vacuna después de las 15 semanas, se completará el esquema de acuerdo a las recomendaciones generales completando la última dosis respetando la edad máxima para recibir la vacuna. Se debe además notificar como ESAVI ya que incurre en un error programático, por haber administrado la vacuna fuera de la edad máxima correspondiente de su primera dosis.

Los niños que hubieran presentado algún episodio de gastroenteritis por rotavirus deben completar el esquema de vacunación de acuerdo a las recomendaciones generales.

La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración ORAL. La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere



reconstitución o disolución), debe ser administrada oralmente sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones.

La vacuna debe ser examinada visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso que se observen partículas extrañas o apariencia anormal, se debe desechar.

Instrucciones para la administración de la vacuna:

1. Lavarse las manos antes de cada aplicación
2. Confirme que la vacuna es la indicada
3. Compruebe que el envase no este dañado y la fecha de caducidad
4. Quitar la cubierta protectora del aplicador ORAL. Esta vacuna (ambas marcas) es sólo para administración ORAL.
5. Sentar al lactante en posición reclinada.
6. Administrar oralmente (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla, evitar la vía sublingual) todo el contenido del aplicador ORAL. NO INYECTAR.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

- Vacuna Monovalente a virus vivos atenuados humano:

La vacuna otorga protección no son sólo tipo-específicas sino que pueden tener protección cruzada. Tiene replicación intestinal, y entre el 15 y el 50% de los niños vacunados elimina el virus por materia fecal; la excreción es menor después de la segunda dosis.

La seroconversión con la primera dosis es de 75% - 86% y con la segunda dosis de 76% - 96%.

- Vacuna pentavalente re-asociada humana-bovino:

Considerando las características de esta vacuna, la respuesta específica de serotipo estaría brindando protección contra las cepas circulantes con mayor frecuencia.

En un meta-análisis publicado en el año 2011 se incluyeron 34 estudios con 175.944 pacientes incluidos, 26 estudios con vacuna monovalente y 8 con pentavalente, en los que se comparaban niños vacunados vs. niños con placebo. Ambas vacunas demuestran la eficacia en la prevención de diarrea por rotavirus (casos graves y de cualquier grado de gravedad), como también la reducción de diarreas graves en forma global. Además, se



observó la disminución de internaciones y atención médica en diarreas por rotavirus. Los eventos adversos fueron similares en los niños vacunados que en los no vacunados.

La eficacia de la vacuna para rotavirus puede variar en diferentes escenarios y estar relacionada a la circulación de diferentes serotipos virales. Considerando la variabilidad epidemiológica que se ha observado y la presencia de nuevos serotipos, poco frecuentes, es necesario mantener una vigilancia epidemiológica a largo plazo.

Las vacunas contra el Rotavirus aprobadas son seguras y efectivas siendo útiles para la prevención de esta enfermedad potencialmente grave.

Con la vacunación se busca una respuesta inmune a la infección natural para:

- Proteger contra diarrea moderada / grave.
- Prevenir la hospitalización y muerte.
- Reducir la mortalidad y el impacto socioeconómico.

Efectos adversos

- Reactogenicidad:

- Vacuna a virus vivos atenuados humano: Los síntomas evaluados dentro de los 15 días posterior a la vacunación fueron similares en los niños vacunados que en aquellos que recibieron placebo: fiebre 60%, sólo el 1% con registros $>39^{\circ}\text{C}$; vómitos 15%; irritabilidad 50% - 60%; pérdida del apetito 20% - 30%; diarrea 5% - 10%.

- Vacuna pentavalente humano-bovino: Los eventos adversos observados fueron fiebre 32%, irritabilidad 39%, vómitos 27% y diarrea 44%, similar a los que presentaron los niños que recibieron placebo, 33%, 42%, 24% y 36% respectivamente.

- Seguridad: No se observaron datos de invaginación intestinal en los estudios pre-comercialización. Sin embargo, estudios posteriores de vigilancia activa de invaginación intestinal demostraron que el riesgo atribuible dentro de los 7 días de administrada la primera dosis de vacuna contra rotavirus se estima en 1-2 casos de intususcepción adicionales por cada 100.000 lactantes vacunados. En otros estudios se ha presentado una situación semejante con la segunda dosis. No obstante, el Comité Asesor en Vacunas de la OMS (SAGE), ha manifestado que ante la evidencia de los beneficios de la vacunación contra rotavirus en

reducción de hospitalizaciones por enfermedad grave (80.000/año) y fallecimientos (1.300/año) superan ampliamente estos riesgos potenciales e infrecuentes.

Contraindicaciones

- No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad severa a cualquier componente de la vacuna, o a aquellos con antecedentes de reacción adversa severa con la dosis previa
- Niños con diagnóstico de Inmunodeficiencia combinada.
- Son contraindicaciones relativas los episodios febriles de más de 38°C y cuadros gastrointestinales leves.

Precauciones.

- Enfermedad moderada o grave: se recomienda postergar la administración de la vacuna hasta que el niño se encuentre mejorado. No es necesario posponerla en presencia de infecciones respiratorias u otras infecciones leves.
- Gastroenteritis aguda: no se recomienda la administración de la vacuna para rotavirus en lactantes con gastroenteritis aguda moderada o grave hasta que no mejore las deposiciones.
- Enfermedad gastrointestinal crónica: no hay información disponible de la eficacia y seguridad en esta situación. Sin embargo, se debe evaluar los beneficios sobre los riesgos, considerando que estos niños, que no requieran inmunosupresión, podrían beneficiarse con la administración de la vacuna para rotavirus.
- Antecedente de invaginación: no hay información disponible relacionada a la administración de la vacuna en esta población, pero se debe tener en cuenta que los niños con antecedente de invaginación tienen un mayor riesgo de recurrencia.
- Inmunocomprometidos: Considerando que los niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y en trasplantados pueden presentar gastroenteritis por rotavirus con mayor gravedad o duración y que no hay todavía suficiente información disponible sobre la eficacia y seguridad en este grupo de niños, se recomienda evaluar los riesgos y beneficios ante estas patologías y realizar una consulta con el especialista frente a situaciones epidemiológicas de alto riesgo. Los lactantes hijos de madres infectadas con el VIH que hubieran cumplido correctamente con la quimioprofilaxis para la prevención de la infección perinatal,

pueden recibir la vacuna contra rotavirus, dado que la posibilidad de infectarse en este contexto es muy baja. Tener en cuenta, el cuidado frente al manejo de excretas por la posibilidad de convivientes inmunosuprimidos. Por el momento, no se recomienda su administración a lactantes infectados, expuestos perinatales que no hubieran recibido una quimioprofilaxis perinatal adecuada, o con inmunosupresión grave.

Uso simultáneo con otras vacunas:

No se han observado alteraciones en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican junto con las correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación.

Uso de la vacuna en situación de brote y manejo de contactos: En la actualidad no hay estudios realizados evaluando la eficacia en estas situaciones.

Uso de la vacuna en pacientes con situaciones especiales

- **Prematurez:** los niños < 37 semanas tienen mayor riesgo de hospitalizaciones por rotavirus, deben ser vacunados con el mismo esquema que niños de término. La AAP recomienda vacunarlos bajo ciertas circunstancias: que el niño tenga 6 semanas de edad, estabilidad clínica y la primera dosis sea al momento del alta de la Institución.
- **Conviviente con inmunocomprometidos:** No hay información sobre el riesgo de transmisión a los convivientes. De todas maneras, se puede considerar que el riesgo de contacto con el virus vaccinal es mayor al virus salvaje, por lo cual el lactante podría vacunarse recomendando reforzar el lavado de manos después de cambiar los pañales durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna.
- **Transfusiones de sangre o administración de hemoderivados:** no hay evidencia sobre la respuesta a la vacuna en niños que hubiesen recibido hemoderivados, pero podrían tener una respuesta disminuida.

Bibliografía sugerida:

ACIP Recommendation. Prevention of Rotavirus gastroenteritis among Infant and Children.

MMWR 2009; February 6 58/RR-2.

Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. Pediatrics. 2010;126(1):e40-5.

Carvalho-Costa F, Trigueiros Araujo I, et al. Rotavirus Genotype distribution after Vaccine

Introduction, Rio de Janeiro, Brazil. Emerging Infectious disease. Vol 15 (1) 2009

Castello A, Arvay M, Glass R y Gentsch J. Vigilancia de cepas de rotavirus en

Latinoamérica. Revisión de los últimos nueve años. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: S168-172.

Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(10): 218-22.

Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- united states,2011; MMWR, Feb 11 2011 ;60(5).

CDC. Statement Regarding Rotarix® and RotaTeq® Rotavirus Vaccines and Intussusception.

<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/intussusception-studies-acip.htm>.

Cedrato A, Peuchot JC, Rubio MI et al. Rotavirus: a new future for an old known virus. 16^o European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ECCMID. April 1-4,2006. Abstract N ° 2253.

Ciarlet M., Sani-Grosso R., Yuan G., et al. Concomitant Use of the Oral Pentavalent

Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine and Oral Poliovirus Vaccine. Pediatr Infect Dis J 2008;27: 874-880.

Constenla Dagna, O'Ryan Miguel, Navarrete María, Lynn S Antil et al. Evaluación de costoefectividad de la vacuna anti-rotavirus en Chile, Rev Méd Chile 2006; 134: 679-88



- Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, et al Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. J Infect Dis. 2010 Jun 1;201:1617-24.
- De Oliveira L, Donovaro-Holliday M, Ruiz Matus C and Andrus J. Expert Rev Vaccines, 2008; 7: 345-353.
- De Vos, B ; Vesikari, T ; Linhares, A et al. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: S179-182.
- Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Summary Minutes. URL:
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/>
- Gentsch J, Laird A, Bielfelt B y col. Serotype Diversity and Reassortment between Human and Animal Rotavirus Strains: Implications for Rotavirus Vaccine Programs. JID 2005; 192:S146-159.
- Glass R, Bresee J, Turcios R et al. Rotavirus Vaccines: Targering the Developing World.JID 2005; 192: S160-166.
- Gómez, J; Sordo, ME; Gentile, A et al. Epidemiologic patterns of diarrheal disease in Argentina: estimation of Rotavirus disease burden. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(9):843-850.
- Gómez J, K Bok, et al. Rotavirus surveillance in Argentina. 9th Int Cong on Infectious Diseases. Argentina, Abril 2000.
- Gómez J, Abate H, Costa Clemens S, y col. Vaccination for Rotavirus Gastroenteritis in Latin America I. – Economic and Helth Burden of the Disease. Abstract 10.014. ICID 2006.Lisboa. Portugal
- Gómez J, Costa Clemens S, Sanches N et al. Vaccination for Rotavirus Gastroenteritis in Latin America I. – Cost-Effectiveness of Vaccination. Abstract 10.015. ICID 2006. Lisboa.Portugal



Goveia M, Rodriguez Z , Dallas M, Itzler R, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Prematures Infants.

Pediatr Infect Dis J 2007; 26 (12) :1099-1104.

Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. Gastroenterology. 2009 Dec;137(6):1970-5.

Gurgel RG, Cuevas L, Vieira S. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. Emerging Infectious disease. Vol 13 (10), 2007

Heaton P, Goveia M, Millar J y col. Development of a Pentavalent Rotavirus Vaccine against Prevalent Serotypes of Rotavirus Gastroenteritis. JID 2005; 192: S17-21.

Madhi S, Cunliffe N, Steele D y col. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. N Engl J Med 2010;362:289-98.

Murphy T, Gargiullo P, Massoudi M, et al. Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2001; 344 564–72.

Palazzi Sáfadi MA, Berezin E, Munford V. Hospital-based Surveillance to Evaluate de Impact of Rotavirus Vaccination in Sao Pablo, Brazil. The Pediatric Infectious Disease Journal. Vol 29 (11) 2010

Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, et al. Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction United States, 2000–2009., National Center for Immunization and Respiratory Diseases. CDC. MMWR 2009; 58(41):1146

Parashar U, Hummelman E, Bresee J y col. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. Emerg Infect Dis, 2003; 9(5) 565-572

Parashar, U.D., Gibson, C.J., Bresee, J.S., Glass, R.I., Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg. Infect. Dis. 2006: 12 (2), 304–306.

Perez-Schael I, Salinas B, Tomat M et al. Efficacy of the Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Malnourished Children. JID 2007; 196 (15) 537-540



Rheingans R, Constenla D, Antil L, Innis B, and Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21:205–16.

Ruiz Palacios, G; Perez-Schael, I; Velazquez, R et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.

Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception And Rotavirus Vaccines: What Is The Background Risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 364-365.

Salinas B, Schael I, Linhares A, et al. Evaluation of Safety, Immunogenicity and Efficacy of an Attenuated Rotavirus Vaccine, RIX4414: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Latin American Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9): 807-816.

Soares-Weiser K, Maclehorse H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;5:

Steele A, Tumbo J, Armah G et al Concomitant administration of a live-attenuated oral rotavirus vaccine (RIX4414) with poliovirus vaccines in African infants. *ESPID*, Valencia, España. 2005. (Abstract)

Stupka J., Parra G., Gomez J and Arbiza J. Detection of Human Rotavirus G9P[8] strains circulating in Argentina: Phylogenetic Analysis of VP7 and NSP4 Genes.. *Journal of Medical Virology* 2007; 79:838–842

Stupka JA, Carvalho P, Amarilla A, Massana M. Parra G and Argentinean National Surveillance Network for Diarrheas. National Rotavirus Surveillance in Argentina: High incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. *Infection, Genetics and Evolution* (2009) 1225–1231.

Velásquez F, Matson D, Calva J et al. Rotavirus Infection in Infants as protection against subsequent Infections. *N. Engl J Med* 1996; 335:1022-28

Vesikari, T; Matson, D; Dennehy, P y col. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.



Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, y col. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345-51.

Widdowson M, Meltzer M, Zhang X, Bresee J et al. Cost-effectiveness and Potential Impact of Rotavirus Vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007;119:684-697

WHO | Rotavirus vaccination - WHO does not recommend any change to use of Rotarix vaccine in developing countries.

http://www.who.int/immunization/newsroom/news_rotavirus_vaccine_use/en/print.html3/22/2010

MMWR Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for

Administration of Rotavirus Vaccine June 11, 2010, Vol 59, #22

Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012, 225-229.

Guía para la prevención y tratamiento de la Diarrea Aguda- Dirección de Maternidad e Infancia Ministerio de Salud de la Nación Argentina

Real-world Impact of Rotavirus Vaccination- *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 30, Number 1, January 2011

Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015- ProNaCEI- Ministerio de Salud de Argentina 2015

Enfermedad por rotavirus Características epidemiológicas, clínicas, prevención y manejo

Lopez L, Diana Carolina Cáceres, Eduardo López Medina-CCAP Volumen 6 Número 2; 45-55

Impacto de la vacunación para Rotavirus: ¿cuál es el rol de los Calicivirus humanos? Impact of Rotavirus vaccination: what is the role of human Caliciviruses? María Soledad Aresoa, María Cecilia Pederneraa, M. del Valle Juárez, Juan Stupkab, Juan Degiuseppeb y Angela Gentile - *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60(268):90-95 / 90