

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León
Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Medicina



Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía

**Valoración de la vacunación contra el rotavirus realizada
en el Centro de Salud Silvia Ferrufino. Managua Julio-Octubre 2007.**

Autor:
Bra. Yessenia Leiva Sáenz

Tutor:
Dr. Arnoldo Toruño
(Departamento de Salud Pública)

“A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD”

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo esta dedicado a mi querida y tierna abuelita por quien me he inspirado para continuar con mis estudios y sobre todo para culminarlos al presentárseme como un ejemplo de persona fuerte y luchadora contra cualquier adversidad que se presente siempre y cuando se tenga fe y esperanza en la voluntad de nuestro Dios y Señor.

AGRADECIMIENTO

Al realizar este trabajo investigativo le agradezco a Dios, el Todopoderoso el cual gracias a su voluntad y benevolencia ha querido que yo realizara este trabajo.

A mi familia que me han brindado todo su apoyo incondicional, sin su ayuda nunca hubiera logrado todos mis propósitos. En especial quiero agradecer a mi madre que me acompañó en cada una de las etapas de este proceso.

A mi tutor que me sirvió de guía para realizarlo de la manera más eficientemente posible y a todas las personas del Centro de Salud Silvia Ferrufino quienes sin su colaboración nunca hubiera logrado realizar esta investigación.

RESUMEN

El presente trabajo investigativo se realizó con la finalidad de evaluar de forma indirecta la efectividad de la vacuna contra el rotavirus iniciada en Nicaragua a partir de Octubre del 2006 y vigente hasta la fecha.

El estudio se realizó en Managua, en el distrito VI, en el área cuya cobertura la tiene el Centro de Salud Silvia Ferrufino. Es un estudio de cohorte en el que se analizó una muestra de 200 niños de una población de 548 en edades de 6 a 12 meses. A estos niños se les visitó mensualmente en un período correspondiente de Julio a Octubre de este año en el que se indagó acerca la presencia de diarrea en niños vacunados y no vacunados.

Los datos se recolectaron a través de un pequeño cuestionario que se le presentaba a cada encargado del niño en cada visita. Los datos fueron procesados por el programa estadístico SPSS Versión 13.0 y se presentan en Cuadros.

Dentro de los resultados más sobresalientes se demuestra que no se pudo demostrar la efectividad de la vacuna y que el estudio no está en condiciones de afirmar que la vacuna no es efectiva debido a que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

Las razones de ello puede que se deban a que la muestra sea muy pequeña, el agente causal de la diarrea en ese momento y en ese territorio no sea el rotavirus, o si en un caso lo fuera, podíamos estar observando un caso de mutación del virus, que en cualquiera de los casos, la vacuna no sería efectiva.

Es importante que el estudio se continuara con mayor cantidad de recursos para extender el período de observación de estos niños así como para la promoción de la lactancia materna como medio económico de prevenir la diarrea en niños.

INDICE

Introducción	6
Antecedentes	9
Justificación	18
Planteamiento del Problema	19
Objetivo General	20
Marco Teórico	21
Material y Método	38
Resultados	41
Discusión	45
Conclusiones	47
Recomendaciones	48
Referencias	49
Anexos	52

INTRODUCCIÓN

La humanidad, desde tiempos antiguos y hasta la fecha ha sido afectada por distintos tipos de epidemias ya sea causadas por bacterias, virus o parásitos. Las enfermedades diarreicas agudas constituyen uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo y supone la principal causa de morbilidad.¹ Se sabe perfectamente su mecanismo patológico y a pesar de tener tratamiento simple consistente en sales de rehidratación oral representan una de las enfermedades que provoca cerca de 800 mil muertes por año en países en vías de desarrollo sobre todo en grupos vulnerables como son niños menores de cinco años.² Increíblemente a pesar de toda la tecnología que el ser humano ha logrado desarrollar, todavía hay lugares en este mundo en los que los niños mueren por una simple diarrea.

Se han realizado varios estudios nacionales en México, Brasil y Venezuela. En México por ejemplo, la morbilidad por diarrea descendió marcadamente en la década de 1990, después de un brote de cólera en 1991 que llevó a prácticas mejoradas de higiene y saneamiento. No obstante, a partir del año 2000, ha bajado el ritmo de la disminución en las muertes por causas diarreicas. Según el estudio, los investigadores mexicanos han llegado a tres conclusiones:

1. El patrón epidemiológico de la enfermedad diarreica se ha modificado de causas bacterianas y parasitarias a causas víricas, principalmente el rotavirus;
2. El rotavirus ocurre todo el año, con el pico en la estación invernal; y
3. La carga económica de la enfermedad es más alta entre los pobres, quienes tienen mayores probabilidades de padecer complicaciones.³

Desde la identificación de los rotavirus en la década de los setenta, los estudios establecen que es la causa más frecuente de diarrea grave en niños y lactantes, siendo el responsable del 35-50% de las hospitalizaciones en los países

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

desarrollados. En los países en vías de desarrollo, los rotavirus destacan como la mayor causa de mortalidad de las diarreas agudas graves en menores de 2 años de edad, con una incidencia elevada de 125 millones de caso por año en niños menores de 5 años.¹ Es sumamente contagioso y la mayoría de los niños se infectan antes de los 2 años de edad ⁴. A los 3 años, prácticamente todas las personas se han infectado al menos una vez como mínimo.

En un estudio realizado en Venezuela Pérez-Schael calculó que 1 de cada 2000 niños morirá debido al rotavirus en el primer año de vida. En conclusión se está de acuerdo en la necesidad apremiante de introducir una vacuna para combatir la enfermedad por rotavirus.³

Brotes de rotavirus recientes en Nicaragua ⁴

En los últimos años, los brotes de rotavirus han tenido un gran impacto en Nicaragua. Según la PAHO, el número de casos notificados de diarrea en Nicaragua ascendió a principios del año 2005; los datos de que dispone el Ministerio de Salud indican que se produjeron 77.859 casos y 63 muertes debido a diarrea (hasta la Semana 16). Los niños menores de cinco años fueron los más afectados y representaron casi un 75% de los casos. De las 63 muertes ocurridas 56 se produjeron en niños menores de dos años. Durante este periodo en el que se notificaron más casos, se realizaron pruebas de infección por rotavirus en 257 niños, el 65 % de las cuales dio un resultado positivo de infección por rotavirus. Nicaragua tiene una población de 5,4 millones de habitantes, de los cuales el 13,5 % no han cumplido los cinco años.

En nuestro país, se ha controlado con éxito la diseminación de otras enfermedades que se pueden prevenir con vacunas, ha mantenido elevados niveles de cobertura de vacunación y ha añadido otras vacunas al calendario nacional de inmunización infantil.

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

El presente estudio esta dirigido a valorar la vacunación contra el rotavirus, sobre todo la efectividad y la seguridad de la misma para la implementación en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y así, lograr reducir el desarrollo de diarrea con deshidratación grave en Nicaragua.

ANTECEDENTES

Se han cumplido más de dos siglos desde que Edgard Jenner, en Mayo de 1796 aplicara la primera inoculación contra la viruela. A posteriori, en 1885, Luis Pasteur desempeñó un importante papel en la demostración del origen de las enfermedades infecciosas y su forma de protección.⁵

La viruela fue la primera enfermedad transmisible erradicada del mundo a partir de 1979. Desde las primeras vacunaciones, numerosos científicos han realizado esfuerzos constantes por descubrir vacunas nuevas y efectivas para el control y la erradicación de enfermedades que provoca la muerte de millones de personas.⁵

Programas de vacunación⁵

A fines de la década de 1970 se inició en los países de las Américas el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) como estrategia para alcanzar la vacunación universal contra las siguientes enfermedades: Tuberculosis, Poliomiелitis, Difteria, Tétanos, Tos Ferina y el Sarampión. Cada país debe elaborar su propio esquema de vacunación que refleje la situación epidemiológica local, así como los riesgos y los beneficios de la vacunación.

Las inmunizaciones deben ser administradas a una población:

1. cuando hay una gran incidencia de enfermedad que son objeto del PAI o cuando están ocurriendo casos graves en especial en niños menores de 18 años.
2. cuando la cobertura previa de inmunización ha sido pobre o insuficiente
3. cuando los niños que pertenecen a un grupo étnico definido rara vez entrarían en contacto con un servicio de salud o lo harían cuando estuvieran enfermos.

4. aunque exista desnutrición, fiebre de bajo grado, infección respiratoria, diarrea u otras enfermedades menores.
5. a los niños hospitalizados, ya sea durante el momento del ingreso o en el momento del alta del hospital.

Hace más de 20 años, el Dr. Timo Vesicari de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tampere, en Finlandia, evaluó la primera vacuna contra el rotavirus en los seres humanos. El descubrimiento de rotavirus animales, en particular el virus de la diarrea en terneros de Nebraska (NCDV) fue esencial para el desarrollo de una vacuna infantil contra el rotavirus. A finales de la década de 1970, con cepas del NCVD, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos demostraron protección cruzada contra los rotavirus humanos. RIT, una compañía belga introdujo la vacuna bovina RIT4237. A continuación se vacunó oralmente a niños de 2 años de edad, lo cual tuvo una respuesta de los anticuerpos en casi 70% de los sujetos.³

Un estudio de dosis única de la cepa RIT4237 en los recién nacidos reveló que la vacunación justo antes de la estación epidémica ofreció 100% de protección contra la enfermedad grave, si bien no incidió en la cantidad general de infecciones. En 1983, la vacunación de un grupo de niños de 8 a 11 meses de vida demostró que la inmunidad inducida por la vacuna disminuía la gravedad de la enfermedad por rotavirus y que podría haber protección cruzada entre las cepas. No obstante, al cabo de un ensayo clínico infructuoso con RIT4237 en niños de Rwanda, se publicó un artículo en *The Lancet* donde se consideraba a RIT4237 un fracaso.³ Se ha sugerido que los elevados títulos de anticuerpos antirotavirus de origen materno adquiridos por el niño así como la frecuente presencia de enterovirus en los niños procedentes de países que viven en vías de desarrollo pueden disminuir la inmunogenesidad de la vacuna y condicionar la baja eficacia observada en los ensayos clínicos¹.

Otra vacuna de una cepa bovina, WC-3, ingresó en desarrollo clínico precisamente cuando se retiró RIT. Si bien suministró protección en un estudio en los Estados Unidos, no demostró protección adecuada en niños en África o en América Latina. Luego, a mediados de la década de 1980, se desarrolló una vacuna contra el rotavirus de cepa de Macaca mulatta que contenía concentraciones más bajas del virus y dependía en gran medida de multiplicación en el anfitrión para inducir una respuesta inmunitaria. Si bien RRV probó ser más inmunogénica que la vacuna de virus bovinos, fue por último menos protectora. De acuerdo con Vesicari, se silenció la respuesta de la comunidad sanitaria internacional a estas vacunas potenciales. Las condiciones eran que las vacunas antirrotavíricas debían proteger no solo contra las enfermedades severas sino contra toda la enfermedad. Esto fue un argumento muy fuerte y muy difícil defender el concepto de que la prevención de la enfermedad grave es suficiente.³

- **RotaShield³**

RotaShield, introducida en el mercado de Estados Unidos en Octubre de 1998, estaba compuesta de la cepa del rotavirus Macaca mulatta y tres cepas recombinantes de virus de Macaca mulatta y humanos. En menos de un año, los epidemiólogos establecieron una relación temporal entre RotaShield y la invaginación intestinal, por lo que la vacuna se retiró del mercado. El hallazgo más llamativo vincula la edad de la primera vacunación con el riesgo de invaginación intestinal. Si bien los niños desde el nacimiento hasta el primer mes de vida tienen tasas muy bajas de invaginación intestinal natural.

La tasa aumenta bruscamente en el orden de 4 a 10 meses de vida. Posteriormente se determinó que la edad a la cual los niños recibieron la vacuna fue importante en relación con el riesgo de invaginación intestinal.

Al considerar la introducción de nuevas vacunas contra el rotavirus, el estudio exhorta a los investigadores a definir niveles aceptables de riesgo para la

invaginación intestinal y considerar rigurosamente la carga de la morbilidad del rotavirus en las naciones pobres en comparación con las naciones ricas.

Desde que Rotashield fue retirado voluntariamente del mercado en Julio de 1999, cuando el sistema de notificación de eventos adversos por vacuna de EE.UU., identificó algunos casos de invaginación intestinal en lactantes vacunados, más de 50 publicaciones y presentaciones científicas han dado a conocer evaluaciones de la vacuna. En 1999 las proyecciones estadísticas indicaron que podría ocurrir de 1500 a 1600 casos adicionales de invaginación intestinal en los EEUU, si la cohorte de nacimiento total fuese vacunado con Rotashield. En 2001 la proyección osciló entre 300 y 700 casos y en 2003 un análisis nuevo indicó que el número total de casos de invaginación intestinal no se había incrementado cuando se administró la vacuna. Otros estudios han demostrado que el uso de Rotashield no siguió el horario de dosificación recomendado por el fabricante, el cual especificaba que la primera dosis se administrara a los 2 meses de vida. En cambio, casi 50% de las primeras dosis se dieron a lactantes mayores de 3 meses, durante la edad de mayor susceptibilidad a la invaginación intestinal. En consecuencia 80% de los casos de invaginación intestinal asociado con Rotashield se manifestaron en lactantes mayores de 3 meses.³

Entre 1998 y 1999 se administraron 1 millón de dosis de vacuna y luego se quedó sin un programa de inmunización contra rotavirus pero con muchas lecciones aprendidas de esta lamentable experiencia. La primera lección se centró en que las vacunas orales de microorganismos vivos son eficaces contra rotavirus y que un programa de inmunización puede lograr una rápida introducción de una vacuna si las autoridades proporcionan una recomendación general para su uso. En la segunda lección aprendimos a no jugar todo a una carta. Con RotaShield tuvimos solamente una vacuna con la que se lograron adelantos con poca competencia. En los países en desarrollo se expresó preocupación porque la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenidos de monos rhesus habría podido prevenir defunciones en ese medio y su rápida supresión significó que no se podía contar

del todo con el suministro de vastas existencias de vacuna a un precio accesible por los proveedores multinacionales.

Sin embargo el retiro de RotaShield también tuvo varios efectos favorables y proporcionó nuevas oportunidades. Primero otro fabricante de vacunas (GSK y MERCK) estaba desarrollando varios productos a paso lento antes que se suprimiera la vacuna principal, pero desde entonces han acelerado el ritmo. Puesto que el riesgo de invaginación intestinal fue pequeño con la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenido de monos rhesus, las futuras vacunas exigirán la inmunización de más de 60 mil niños para asegurarse de que el riesgo de invaginación sea menor que el observado con RotaShield. Obviamente la necesidad de una vacuna contra rotavirus es una situación que ha madurado en la comunidad internacional y ahora reviste prioridad. Así, a pesar de los muchos problemas causados por el retiro de la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenidos de monos rhesus, ha habido, varios hechos favorables que son motivo de optimismo en ese campo.³

Desde este punto de vista se realizó un estudio sobre la seguridad y la eficacia de la vacuna antirotavirus en países de Latinoamérica y Finlandia. Se probó la vacuna de Rotavix y placebo en niños de 2 a 4 meses de edad. La eficacia de la vacuna contra la infección de rotavirus severa fue de 86% comparado con el placebo y 100% contra la infección muy severa. El estudio concluyó que 2 dosis de esta vacuna fue altamente eficaz en la protección de niños para la gastroenteritis severa por rotavirus y no fue asociada con alto riesgo de invaginación intestinal.⁷

Las reacciones adversas severas relacionadas con gastroenteritis como la diarrea, deshidratación y shock hipovolémico fueron reportadas en menos casos en grupos vacunados que en grupos placebos. Para evaluar la seguridad de cualquier vacuna futura de rotavirus será útil datos basales sobre tasa de invaginación intestinal⁶

Infección de rotavirus en niños en Nicaragua.

En Nicaragua se han realizado estudios sobre el rotavirus pero entre los más actuales se encuentra un estudio del Dr. Ojeda realizado en 1999 acerca de la causa mas frecuente de enfermedades diarréicas en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota". El estudio concluyó que el rotavirus es la causa más frecuente de diarrea aguda en niños menores de 5 años.⁷

Se realizó un estudio prospectivo de infección por rotavirus en una cohorte de 235 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, realizado en León. En este estudio se colectaron muestras de sangre fecales y de calostro en momentos específicos, así como en episodios de diarrea. Las muestras de heces fueron estudiadas con antígenos de rotavirus y las muestras serológicas y de calostro fueron analizadas por el método ELISA.⁸

Los resultados fueron que más del 50% de los niños afectados tenían evidencia de infección por rotavirus antes de los 2 meses de edad. El total de incidencia de reinfección por este agente fue de 0.7 de niños por año, el cual sólo 12% fue asociado con diarrea. El tiempo en que se demostró el rotavirus en muestras fecales desde el momento del nacimiento se correlaciona significativamente con la concentración de anticuerpos IgA en el calostro. También hubo una relación entre la larga duración del amamantamiento y la infección asintomática. En sí se concluyó que las infecciones de rotavirus se presentan desde edades muy pequeñas y las reinfecciones son comunes, muchas de ellas asintomáticas. El pecho materno aparentemente confiere protección parcial contra la infección por rotavirus probablemente mediado por los anticuerpos específicos IgA.⁸

Estos datos podrían indicar que el pecho materno y el calostro tienen un efecto protector contra las infecciones por rotavirus inducida en lactantes, al menos en países donde el rotavirus es altamente prevalente en el año. Al juzgar por los resultados de este estudio las vacunas contra el rotavirus podrían ser

administradas en etapas muy tempranas de la infancia para evitar los efectos del tipo de rotavirus salvaje. Parece ser posible que las vacunaciones repetidas de antirotavirus podrían conceder protección contra la diarrea severa en niños quienes ya han experimentado la primera infección.⁸

Se realizó otro estudio sobre prevalencia y características de las infecciones diarreicas en niños de León Nicaragua en 1994, en el que se encontró que los virus entéricos se detectaron en un 32% de 296 niños estudiados entre 3 y 36 meses de edad que fueron hospitalizados por gastroenteritis severas en 2 Centros de Salud. El rotavirus fue el patógeno más común detectado en un 28%. La mayoría de las infecciones por rotavirus se presentan en niños menores de 1 año y pertenecen al grupo A subgrupo 2 de largas cadenas de ARN. El adenovirus fue otro agente biológico encontrado en un 5% en los niños estudiados. Otra vez los hallazgos encontrados en el estudio fue que las características clínicas que presenta la diarrea son acompañadas en primer lugar con fiebre (40%), vómitos (24%) deshidratación entre leve, moderada y severa (38%, 58%, y 4% respectivamente) y necesidad de terapia de rehidratación en vena fue de 61%, esto demuestra que no se pueden hacer conclusiones relevantes a través de hechos clínicos aunque se observa que la fiebre se presenta con más frecuencia en niños con infección de rotavirus y que el vómito se presenta más frecuentemente en niños con infecciones por adenovirus. También se puede ver que la deshidratación moderada y severa se presenta en un 62% en el caso de infección por rotavirus, mientras que en un 43% en el caso por infecciones de adenovirus. Los leucocitos y moco en las muestras fecales fueron más comúnmente observada en niños con infección por adenovirus que por rotavirus⁹.

Se realizó otro estudio sobre los tipos de rotavirus circulantes en Nicaragua entre el año 2001 y 2003 y se demostró que el tipo G1 fue el más prevalente en un 37% de 265 muestras de rotavirus provenientes de niños menores de 3 años en la región de León. Del tipo P el más prevalente fue el P8 en un 62%. La combinación más común de genotipo fueron G1P {8} en un 42% el genotipo G2 fue el más

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

prevalente en el año 2001 (70%) pero declinó en el año 2002 cuando predominó el G1 (75%) mientras que el genotipo G3 no se detectó en el año 2001 apareció en el año 2002 y empezó a ser predominante en el año 2003 (59%). Las variaciones genéticas de los rotavirus en el transcurso de los años son importantes al evaluar la eficacia de la vacuna contra el rotavirus, en este estudio se reportó la diversidad del rotavirus en León por 3 años para proveer información epidemiológica relevante en la evaluación de beneficios potenciales del programa de vacunación de rotavirus en Nicaragua¹⁰.

Para evaluar el impacto de la infección por rotavirus en Nicaragua se realizó un estudio prospectivo de 8 Centros Médicos en León. Durante un año (Agosto 2002 a Julio 2003) se estudiaron niños menores de 3 años de edad con diarrea. Un total de 804 niños fueron atendidos por diarrea e ingresados en el Hospital HEODRA, el rotavirus fue detectado en 40% de los niños hospitalizados y en 15% de los niños que no llegaron a ser ingresados. El rotavirus en ambos grupos fue encontrado en niños menores de 2 años con una media de 13 a 14 meses.¹¹

La media de la duración de las hospitalizaciones fue de 2 días. La incidencia de la diarrea por rotavirus alcanzó un pico en la estación seca. El costo económico de las hospitalizaciones debido a gastroenteritis fue calculada en US\$117.4 por niño y otros US\$ 13.00 el costo para los padres. Estos resultados muestran que el rotavirus constituye una carga sustancial en Nicaragua, sin embargo la falta de facilidades del laboratorio y programas de vigilancia en países pobres como el nuestro hacen difícil cuantificar el impacto de las infecciones gastrointestinales, además de que no se puede determinar los hechos epidemiológicos cuya información es necesaria para tener acceso y evaluar los posibles beneficios del programa de vacunación.¹¹

Antes de la introducción de una vacuna antirotavirus en países de América Latina es esencial llevar a cabo estudios epidemiológicos en diferentes regiones y

también conocer los subtipos a nivel molecular para futuras comparaciones y así evaluar la efectividad de la vacuna.¹¹

Mutación de G4 P8 de rotavirus en Nicaragua del año 2005.¹²

Durante Febrero y Marzo del año 2005 se produjo uno de los más grandes brotes de gastroenteritis severa ocurrida en Nicaragua afectando a más de 64 mil individuos con un total de 56 muertes predominantemente en niños menores de 5 años. De 108 muestras examinadas 72 (67%) fueron positivas para el rotavirus de las cuales el 69% de estos casos positivos fueron niños menores de 2 años de edad. La forma más común fue la mutación de G4P8².

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio busca como conocer la efectividad que tiene la vacuna contra el rotavirus debido a que es una vacuna experimental y si se logra establecer su eficacia e inocuidad, en un futuro no muy lejano se podría implementar en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), y así disminuir la incidencia de casos de diarrea por rotavirus en Nicaragua, ya que es la segunda causa de enfermedad y muerte en niños menores de cinco años.¹³

Además si se observa el problema desde un punto de vista económico, si se asumen que los costos de la salud en relación con las muertes, las hospitalizaciones y las consultas ambulatorias por rotavirus en curso de cinco años para ocho países, serían levemente inferiores a los US\$ 7,000 cada 1000 niños menores de cinco años de edad. Si se extrapola a todos los países de ingresos bajos y medianos en América Latina y el Caribe, la vacunación universal contra el rotavirus evitaría 4100 muertes, 135000 hospitalizaciones y 1.8 millones de consultas ambulatorias, con lo cual la región se ahorraría US\$ 53000.³

En la actualidad, la inmunización evita alrededor de 3 millones de muertes infantiles por año. Sin embargo, esta cifra representa menos de la tercera parte del potencial de vacunación para mejorar la salud a escala mundial. Desde otro punto de vista se estima que en el mundo fallecen 2 millones de niños debido a que forman parte del 20% todavía no inmunizado con las vacunas disponibles. Otras 5 o 6 millones de personas mueren anualmente por enfermedades que con toda seguridad podrían prevenirse con la ayuda de nuevas vacunas.⁵

Las importantes repercusiones económicas y sanitarias de esta infección han condicionado en los últimos años el desarrollo de la investigación de vacunas contra el rotavirus, que aplicados en la primera infancia permitirían el desarrollo de inmunidad y prevendrían la enfermedad, así como las complicaciones que de ella se derivan.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de la vacuna contra el rotavirus en los niños que asistieron al Programa Ampliado de Inmunizaciones en el Centro de Salud Silvia Ferrufino. Managua Julio-Octubre 2007?

OBJETIVO GENERAL

- ✚ **Conocer la efectividad de la vacuna contra el rotavirus en los niños que asistieron al Programa Ampliado de Inmunizaciones en el Centro de Salud Silvia Ferrufino. Managua, Julio-Octubre 2007.**

MARCO TEÓRICO

Definición de vacuna:

Suspensión de microorganismos atenuados o muertos que se administran por vía intradérmica, intramuscular, oral o subcutánea para inducir inmunidad activa frente a una enfermedad infecciosa.¹⁴

Inmunología

La disciplina que hoy llamamos inmunología surgió hacia finales del siglo XIX como una rama de la microbiología al iniciarse el estudio de la resistencia del organismo hacia los agentes infecciosos. La palabra inmunidad deriva del latín *inmunes* o *inmunitis* que significa “estar libre de, estar exento de” en referencia al estado de resistencia que mostraban los individuos que se recuperaban de una infección durante las terribles epidemias que azotaban el continente europeo en dicha época.¹⁵

Edgard Jenner, un médico inglés puede ser considerado como el padre de la inmunología. En 1778, publicó sobre la inmunidad hacia la viruela. Jenner logró introducir artificialmente esta inmunidad, inoculando en personas el fluido de las pústulas (lesiones en la piel de las ubres) del ganado vacuno que se infectaba naturalmente con un virus relacionado al de la viruela pero que causa una infección leve y benigna en el humano. De este modo estableció las bases de la vacunación la cual consiste en la administración deliberada de un agente infeccioso o un derivado de este en forma tal que no cause la enfermedad pero que induzca una inmunidad protectora. Louis Pasteur, en Francia, acuñó cien años después la palabra vacuna en honor a las observaciones de Jenner sobre la relación entre la enfermedad del ganado vacuno y la viruela humana. Coincidentemente, la viruela ha quedado registrada en la historia como la primera enfermedad infecciosa que el hombre logra erradicar, gracias a la vacunación.¹⁵

Modo de acción de las vacunas ⁵

Desde el punto de vista de la duración de la protección y la prevención específica contra una enfermedad las vacunas en general superan a los sueros y los medicamentos al entrar en un complejo proceso de presencia de anticuerpos circulantes y linfocitos efectores disponibles para una infección posterior, a la vez que sensibilizan el sistema inmunitario frente a un agente específico.

Cuando aplicamos una vacuna al individuo susceptible, el primer contacto del antígeno con su sistema inmunitario estimula solamente la formación de una pequeña cantidad de anticuerpos y preparan las condiciones para su multiplicación, este es el caso de la administración de la primera dosis de una vacuna. Al aplicar la dosis subsiguientes se desencadena inmediatamente un aumento en las células formadoras de anticuerpos que rápidamente elaboran grandes cantidades de anticuerpos específicos. Las dosis de reactivación correspondiente se administran para mantener alto el nivel de dichos anticuerpos.¹⁶

Infecciones entéricas virales⁵

Durante la década de 1930, se reconoció a los virus como posibles causa de la gastroenteritis aguda cuando quedó demostrado que un agente microscópico filtrable causaba diarrea en los conejos. En la década de 1950 se logró cultivar directamente de las materias fecales virus que causaban fiebre y diarrea los cuales recibieron el nombre de enterovirus.

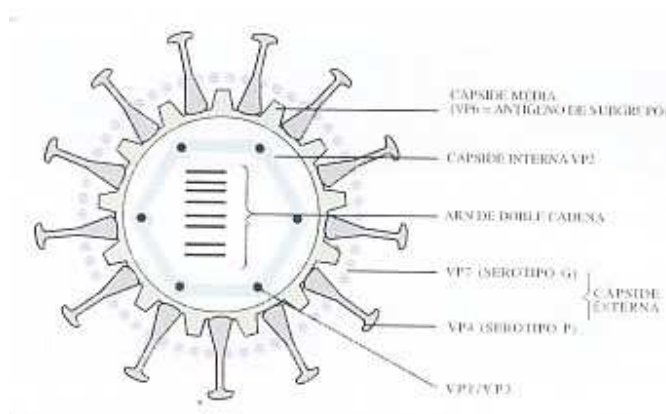
Con el correr del tiempo, se comprobó que estos virus causaban enfermedad preferentemente fuera del intestino. El advenimiento de la microscopía electrónica (ME) en los años de 1970 y su aplicación para el análisis de deposiciones obtenidas de individuos con diarrea aguda, le dieron un gran auge al estudio etiológico de la gastroenteritis.

En 1972, Kapikian y col. informaron por primera vez la presencia de partículas virales visibles mediante ME en individuos con diarrea aguda. El uso de la ME junto con el desarrollo de las líneas celulares más adecuadas para el crecimiento de virus entéricos y el desarrollo de técnicas inmunológicas de diagnóstico permitirán descubrir diferentes virus que presentaban una fuerte asociación epidemiológica con la diarrea aguda.

Estos virus denominados en su conjunto, virus entéricos (que no es sinónimo de enterovirus) han ido aumentando en número durante los últimos 15 años, a mediada que en las diferentes áreas del mundo se han ido estableciendo asociaciones epidemiológicas significativas entre estos agentes y los episodios de gastroenteritis aguda.

Rotavirus¹⁷

El género rotavirus pertenece a la familia de virus Reoviridae. La partícula viral en forma de icosaedro, sin cubierta, tiene 70 nm de diámetro, y está compuesta por tres capas proteicas concéntricas (cápsides) alrededor del genoma. La estructura de capa triple posee subunidades de la cápside (capsámeros) que irradian desde la cápside más interna a la más externa, lo que proporciona a las partículas una morfología distintiva, con apariencia de rueda (del latín rota = rueda) por tinción negativa en microscopía electrónica.



El genoma viral, localizado dentro de la capa interior (o centro), está constituido por ARN de doble cadena que puede ser separado por electroforesis en gel de poliacrilamida, en 11 segmentos divididos o genes.

Cada uno de esos genes codifica una sola proteína, excepto el gen 11, que

codifica para dos polipéptidos. El genoma segmentado de rotavirus se reacomoda fácilmente durante la coinfección, esto juega un papel en la evolución del virus y es una propiedad que ha sido usada en el desarrollo de vacunas.

La capa más externa de la partícula de virus está compuesta por dos proteínas virales superficiales: VP7 y VP4. VP7 es una glicoproteína codificada por los genes 7, 8, ó 9; y VP4 es una proteína proteasa sensitiva codificada por el gen 4. Estudios de microscopía crioelectrónica, que usan mejoramiento de imagen asistido por computadora, han mostrado que VP4 crea 60 estructuras en forma de pico que se proyectan más de 10 nm desde la superficie viral. VP4 es la hemaglutinina viral y parece tener un papel en la virulencia. La división de VP4 (por tripsina pancreática) en subunidades proteínicas VP5 y VP8 inicia el proceso de penetración viral en las células del huésped. VP7 constituye 90% de la superficie lisa externa de la cápside, la cual es perforada por 132 canales que penetran el virión y alcanzan el centro viral. VP7 puede también jugar un papel en la absorción viral y en la penetración en las células epiteliales del intestino.

La cápside media consiste en VP6 trimerizada (codificada por el gene 6), que conforma más de 51 % del virión. El centro está compuesto por proteínas VP1, VP2 y VP3 codificadas por los genes 1, 2 y 3, respectivamente. VP3 y VP6 codifican proteínas requeridas para la transcripción de ARN y para la estructura viral correcta.

Además de las seis proteínas estructurales, han sido identificadas cinco proteínas no estructurales (NSPI-5) y están codificadas por cada uno de los cinco genes de rotavirus restantes. Con excepción de la NSP4, la primera enterotoxina viral descrita, se comprende poco las funciones de la mayoría de las proteínas no estructurales, aunque se piensa que éstas pueden facilitar la replicación viral y así aumentar la eficiencia de la formación del virus.

La mayoría de las infecciones del rotavirus son subclínicas o afecciones intestinales leves que no requieren hospitalizaciones. Se ha comprobado que en los recién nacidos estas infecciones subclínicas protegen contra la gastroenteritis grave por rotavirus incluso durante tres años.

Se han descrito al menos 9 serotipos distintos de rotavirus humanos aunque habitualmente solo se encuentran 4 tipos, los rotavirus se eliminan con las heces en enormes cantidades (hasta 10 partículas por gramo de heces) se supone que la transmisión ocurre vía fecal-oral.

Epidemiología²

Los rotavirus son la causa más común de gastroenteritis grave en los niños de todo el mundo. Este virus fue descubierto por Ruth Bishop en 1973 y su historia natural es muy sencilla:

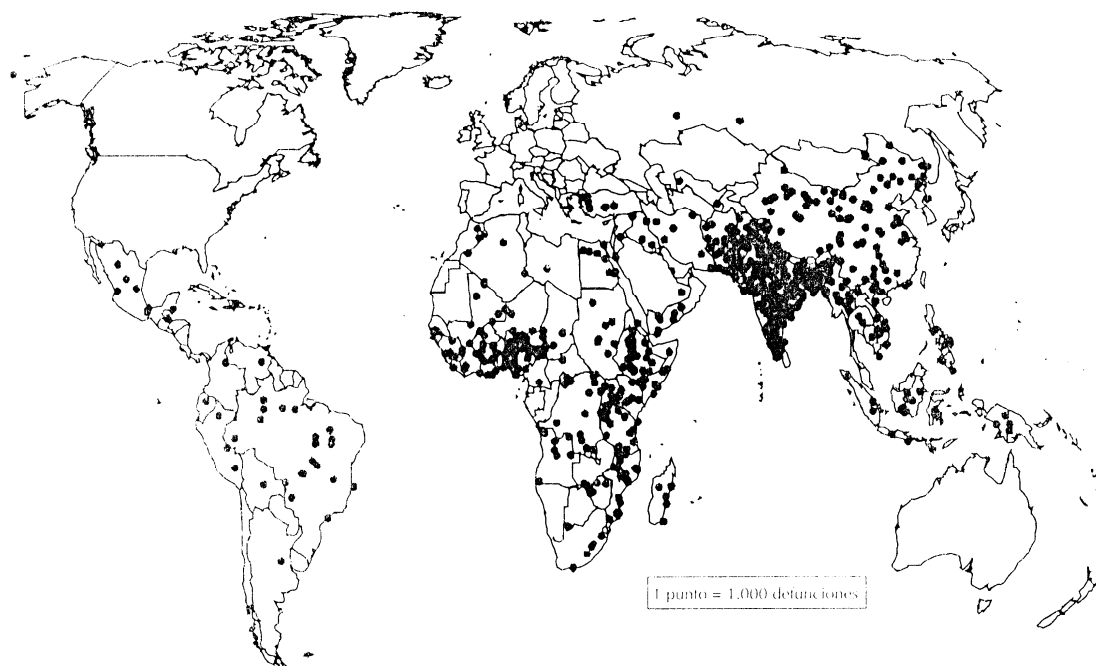
- 1) Todos los niños se infectan en los primeros años de vida;
- 2) Las infecciones primarias después de los primeros meses de vida causan diarrea que puede ser grave y a veces mortal y
- 3) Se genera inmunidad natural después de la infección inicial y los niños raras veces presentan diarrea grave por rotavirus más de una vez.

Al rotavirus se le ha llamado “Virus democrático” porque infecta a todos los niños ricos y pobres y no conoce fronteras geográficas. Como consecuencia, las mejoras en el sistema de abastecimiento de agua y saneamiento que podrían reducir la incidencia de otras infecciones entéricas no modifican la incidencia de diarrea por rotavirus. Las vacunas proporcionan el método de prevención más realista. Si bien la terapia de rehidratación oral (TRO) es eficaz para todas las diarreas acuosas agudas, el acceso a la TRO es limitado en muchas regiones del mundo. Además, a pesar de los programas

de intensa promoción de la TRO en todo el mundo durante 20 años, todavía mueren anualmente más de 2 millones de niños por diarrea.

La carga mundial de la enfermedad causada por Rotavirus es enorme. Se estima que las infecciones por rotavirus causan entre 450 mil y 550 mil defunciones anuales que se concentran en los países más pobres de Africa, Las Américas y Asia. Todos los niños se infectan por rotavirus en sus primeros años de vida y casi todos los episodios de la enfermedad son leves: Solamente en 10 a 20% de los niños la diarrea será suficientemente grave para requerir atención médica, 1 de cada 30 y 1 de cada 80 niños presentarán deshidratación grave que puede exigir hospitalización y rehidratación intravenosa, y alrededor de 1 de cada 250-300 niños de los países en desarrollo morirá debido a la primera infección. Alrededor del mundo el rotavirus causa cerca del 5% de las defunciones de niños menores

FIGURA 1. Distribución mundial estimada de las 450.000 defunciones anuales causadas por rotavirus.



Fuente: Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Millar MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572.

La distribución de la enfermedad es universal y afecta al 90% de la población antes de los 3 a 4 años de edad. En los países de clima templado, la distribución es típicamente invernal, mientras que lo del clima tropical la infección carece de estacionalidad definida distribuyéndose a lo largo de todo el año. La primera infección suele producirse entre los 3 meses y 2 años de edad, aunque en regiones en las que la exposición a los rotavirus es muy intensa la infección puede producirse antes. La infección se transmite por vía fecal oral y tras la replicación vírica en el intestino, los rotavirus se excretan en cantidades elevadas por las heces. En los 3 primeros meses de vida y debido a la protección inmune transmitida pasivamente por vía transplacentaria o por la leche materna, las infecciones asintomáticas son en general más frecuentes que las sintomáticas. Estudios longitudinales han demostrado que las infecciones por rotavirus son frecuentes en la infancia y que lo habitual es padecer de 2 a 3 episodios de infección en los primeros años de vida.¹

La distribución mundial de los serotipos de rotavirus es variable de una región a otra e incluso dentro de una misma región, puede variar anualmente y hasta de una estación a otra. La mayor parte de las cepas de rotavirus aislados pertenecen al serogrupo A, serotipo G1, G2, G3 y G4.¹

Fisiopatología¹

Tras la ingestión oral del rotavirus se localizan en el duodeno y el yeyuno proximal, donde se replica intercelularmente en las células del epitelio de las vellosidades intestinales aunque las células son morfológicamente normales, contienen gran cantidad de antígeno viral lo que hace que la misma cambie su función de absorción por la de replicación viral lo que provoca acumulación de líquidos y nutrientes parcialmente digeridos en la luz intestinal. A medida que la

infección progresa las células infectadas se van destruyendo y propician la pérdida de su capacidad de producción de enzimas lo que se traduce en una deficiente absorción de azúcares y grasas. Así mismo estas células son reemplazadas por células epiteliales inmaduras que tienen función secretora debido a su alteración enzimática (disminución de disacaridasas y de ATP dependiente de sodio y potasio) y del acortamiento de sus vellosidades por lo que desde el punto de vista clínico tras un período de incubación de uno a tres días comienzan los vómitos, diarreas copiosas y frecuentes con heces primero blandas y más tarde acuosas pero sin moco, ni sangre ni leucocitos. A los 5 a 10 días desaparece la diarrea que no presenta otras complicaciones más que la posible deshidratación y alteraciones iónicas

Los rotavirus causan la muerte y el desprendimiento de las células maduras infectadas del extremo de las vellosidades del intestino delgado, lo cual produce una alteración estructural, funcional y transitoria de la vellosidad intestinal. Las células epiteliales maduras son reemplazadas por células inmaduras que no pueden absorber eficazmente los carbohidratos ni otros nutrientes. La diarrea será una consecuencia de la alteración estructural vellositaria que conlleva a una disminución de la superficie de absorción y a la alteración de la integridad epitelial, así como una disminución del contenido de disacaridasa de la superficie lo que provoca diarrea osmótica por mala absorción de nutrientes. No intervienen alteraciones de monofosfato de adenosina y guanacina cíclico intracelulares.

Manifestaciones clínicas

Varían desde infecciones subclínicas y la diarrea leve hasta la enfermedad grave y la muerte. El comienzo de la enfermedad suele ser brusco. En el 80% o más de los niños enfermos hay vómitos seguido de diarrea. Alrededor de la tercera parte de los niños presenta fiebre mayor de 39°C, dolor abdominal cólico, malestar general y síntomas tipo similares a los de la gripe. La diarrea es líquida y explosiva. Los síntomas gastrointestinales duran de 2 a 6 días. Es frecuente hallar

moco en las heces pero solo existen leucocitos y hematíes en menos del 15% de los casos. A veces se acompañan de síntomas respiratorios aunque hay pocos indicios de que los rotavirus se repliquen en este aparato. En presencia de diarrea severa, el paciente puede llegar a la deshidratación, el riesgo más peligroso de esta afección.¹⁸

La intolerancia transitoria a los hidratos de carbono se manifiesta por deposiciones ácidas con presencia de sustancias reductoras. Es posible que en diarreas más severas con mayor daño intestinal, la recuperación lenta produzca una prolongación del cuadro diarreico especialmente en lactantes desnutridos en quienes la experiencia indica que los cuadros diarreicos son más severos.¹⁸

Se asocia a Síndrome de muerte súbita del lactante, Síndrome de Reye, Meningitis aséptica, Neumonía, Exantema súbito, Enterocolitis necrotizante, Intususcepción, Síndrome Hemolítico Urémico, Coagulopatía intravascular diseminada y Enfermedad de Crohn.⁵

Inmunidad clínica

Después de la primera infección en la infancia se adquiere una inmunidad relativa frente a la enfermedad por rotavirus. Esta inmunidad humoral es incompleta.¹⁸

Diagnóstico

Antes de 1970, la etiología de la mayoría de los episodios de diarrea en niños era desconocida tanto en países industrializados como los menos desarrollados. Sin embargo, desde el principio de esa década hubo un marcado interés por conocer mejor su etiología habiéndose descubierto varios agentes nuevos que se identifican como la causa del 60 al 80% de los casos de diarrea infecciosa cuando emplean las técnicas microbiológicas adecuadas.¹⁸

No existen signos ni síntomas patognomónicos de la infección por rotavirus pero ésta es acompañada por deshidratación intensa a diferencia de las infecciones causadas por otros patógenos intestinales virales o bacterianos.¹⁸

Existen diferentes herramientas diagnósticas para los virus entéricos tales como cultivo celular, microscopia electrónica, técnicas genéticas e inmuno-ensayos, los cuales han pasado a dominar el diagnóstico virológico de las gastroenteritis agudas en el laboratorio clínico. Hay en la actualidad disponibles en el mercado gran cantidad de kits para rotavirus que detectan entre 10^4 a 10^6 partículas virales y se basan en la detección de antígenos con anticuerpos marcados con enzimas (ELISA), su sensibilidad varía entre el 70 al 95%.⁵

En un estudio realizado en Nicaragua en el año 2000 acerca la infección de rotavirus en niños que asistieron a la sala de terapia de rehidratación oral del Hospital Escuela Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, la determinación del Rotavirus (antígeno VP6) en la muestra fecal se realizó con técnica de análisis inmunoenzimático (ELISA) utilizando anticuerpos policlonales que detectaron los antígenos vírales del Rotavirus del grupo A (IDEIA TM Rotavirus Diagnóstics Ltd). La lectura de resultados se realizó cuali-cuantitativamente, primero de forma visual por captación de colorante (azul), y por espectrofotometría, considerándose positivo un nivel de absorción mayor de 0.2.⁷

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento de la diarrea aguda, aún antes de conocer el agente etiológico, está centrado en evitar la deshidratación, la base del éxito de esta terapia reside en ofrecer volúmenes pequeños y reiterados de suero oral de tal manera que el lactante tolere la fórmula sin vomitar. Si la ocasión lo requiere, porque el lactante presenta deposiciones muy frecuentes y vómitos repetidos puede ser necesario ofrecer la fórmula de a pequeñas cucharadas cada 5 a 10 minutos. La necesidad de hospitalizar a los lactantes se ha reducido notablemente

en muchos países gracias a la adecuada y generalizada utilización de la hidratación oral. Sin embargo, en muchas áreas del mundo aún existe mucha dificultad para la atención médica inmediata junto con un bajo nivel de alfabetismo materno hace que muchos niños presenten un estado de deshidratación moderada o severa en el momento de la consulta, por lo que requerirán tratamiento de hidratación intravenosa. En estos casos será necesaria la hospitalización y el uso de suero fisiológico o hidrosalino, lo que dependerá del estado hemodinámico y de la concentración iónica sérica. La lactancia materna no se debe suspender ni limitarse en aquellos lactantes que sufren de gastroenteritis viral aguda.⁵

RESULTADOS DE NUEVAS VACUNAS CONTRA EL ROTAVIRUS

Los investigadores principales de las dos vacunas experimentales contra el rotavirus más avanzadas del mundo RotaTeq de Merk y RotaRix de Glaxo Smith Kline, presentaron los resultados de ensayos clínicos de la fase III, cada uno de los cuales inscribió a más de 60,000 niños.³

- **RotaTeq³**

Se describe como una vacuna oral de virus atenuados administrada en tres dosis. Se trata de una vacuna recombinante de virus bovinos y humanos que contiene cinco antígenos: G1, G2, G3, G4 y P1; las cuales representan más del 80% de las cepas que causan la gastroenteritis por rotavirus en todo el mundo.

Merk comenzó a trabajar en RotaTeq en 1991, después de obtener la licencia. A partir de entonces, los ensayos clínicos han revelado que la vacuna es bien tolerada y que la eficacia es de aproximadamente de 70% contra la gastroenteritis por rotavirus y de 100% contra gastroenteritis grave por rotavirus para la primera estación de rotavirus posterior a la vacunación en los estudios de la fase III. La compañía desarrolló una solución tampón líquida inocua para la vacuna a fin de

eliminar la necesidad de alimentación antes de administrar la vacuna, realizó estudios de posología y comenzó a organizar su proceso de fabricación. Pero los planes de la empresa para llevar adelante ensayos finales en casi 2000 niños fueron modificados drásticamente en 1999 cuando se publicaron los informes sobre la asociación de RotaShield con la invaginación intestinal. En cambio Merck lanzó un ensayo sobre la eficacia y la inocuidad de RotaTeq con más de 60,000 niños que residen en los Estados Unidos y en países de Europa.

La premisa para la inocuidad en el ensayo es que RotaTeq no aumentará el riesgo de invaginación intestinal en comparación con un placebo, en el lapso de 42 días posteriores a cualquier dosis.

- **Rotarix³**

Se describe como una vacuna de virus vivos atenuados administrada en dos dosis y derivada de una cepa única del rotavirus humano (G1P9). Los científicos detectaron en primer término la cepa principal de la vacuna en 1989, cuando circulaba entre lactantes en Cincinnati, Ohio. Esos lactantes parecieron estar bien protegidos contra la infección por rotavirus la estación siguiente. Además GSK escogió una cepa G1 porque es la más prevalente en todo el mundo.

GSK evaluó la vacuna en más de 9400 sujetos en ensayos clínicos de fase I y fase II, principalmente en Estados Unidos, América Latina y en Europa. Durante estos primeros ensayos, no hubo una diferencia marcada entre los receptores de la vacuna y del placebo en cuanto a la incidencia de eventos adversos serios o de otros síntomas menos grave como fiebre, diarrea y vómitos. No se notificaron muertes a raíz de la vacunación.

Se informó que las diferentes regiones tuvieron en general niveles similares de eficacia de las vacunas, casi 73% contra toda gastroenteritis por rotavirus y hasta 90% contra rotavirus grave. Sin embargo, las tasas de captación de la vacuna variaron con las diferencias en la edad a la primera vacunación. GSK está

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

trabajando para comprender la repercusión de la edad de un niño, los efectos posibles de los anticuerpos maternos y de la lactancia materna.

GSK determinó también que Rotarix tuvo buenos resultados en entornos con serotipos múltiples, como G9 en Brasil, donde la vacuna obtuvo eficacia protectora cruzada de hasta 83% contra rotavirus grave debido a serotipos que no son G1. Por otra parte, los estudios han revelado que Rotarix es eficaz cuando se administra con otras vacunas infantiles estándar y no dificultó la captación, incluso de la vacuna oral contra la poliomielitis. Además, en un ensayo en Sudáfrica se determinó que la administración simultánea de la vacuna contra el rotavirus y de la vacuna oral antipoliomielítica limitaba la captación de la vacuna antirotavírica después de la primera dosis pero retornaba al nivel normal al cabo de la segunda dosis.

Actualmente están en marcha los ensayos de fase III con más de 700,000 lactantes, en su mayoría en América Latina, con el propósito de validar la inocuidad y la eficacia de la vacuna así como evaluar el riesgo de invaginación intestinal u otro efecto adverso grave.

GSK realizó un ensayo clínico de fase III, el cual comprende el trabajo con investigadores locales en 11 países de América Latina a fin de recoger datos sanitarios y económicos, llevar adelante estudios de la carga de la morbilidad y realizar tanto la vigilancia de cepas como vigilancia para medir la tasa de fondo en relación con la invaginación intestinal. Esa tasa se modificó según el país y la vigilancia también reveló que los niños tendían a padecer de invaginación intestinal a una edad levemente menor en América Latina que en los Estados Unidos.

GSK basa su evaluación de inocuidad de la vacuna en la manifestación de la invaginación intestinal durante los 31 días posteriores a cada dosis de la vacuna y una Junta de fiscalización para la Seguridad de Datos examina el programa en su

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

totalidad cada tres meses a fin de detectar toda señal posible de que la vacuna está desencadenando invaginación intestinal en los lactantes. Durante dos años el estudio evaluará el grado de protección de los niños contra el rotavirus después de la administración de la vacuna. Un Comité independiente de fiscalización de datos que supervisa continuamente la inocuidad no detectó signo alguno de asociación de la vacuna a la invaginación intestinal.

En Nicaragua se ha hecho un gran esfuerzo para disminuir las tasas de diarreas pero ha sido muy difícil, al presentarse la oportunidad que ataque el rotavirus se empezó a trabajar fuertemente con los diferentes laboratorios, y a través de la iniciativa del expresidente de Estados Unidos Bill Clinton en Nueva York, hubo un compromiso de laboratorios Merck de donar 450 mil dosis para brindarle a cada niño que va naciendo en Nicaragua durante 3 años.¹³

En el mercado internacional el precio de cada dosis contra el rotavirus es equivalente a U\$180.00 dólares pero en Nicaragua es aplicado de forma gratuita a partir de finales de Octubre del 2006. Nicaragua, es el único país no desarrollado que maneja la vacuna contra el rotavirus como experimento, como prueba, como un inicio en etapa experimental para erradicar la diarrea causada por el rotavirus.¹³

Vacunas neonatales: ³

Se esta desarrollando una vacuna contra el Rotavirus para los lactantes recién nacido las cuales se basan en cepas de Rotavirus que ingresan a la sala cuna de los recién nacidos en los hospitales donde se establecen. Los estudios realizados en Australia y más recientemente en la India han revelado que la exposición a estas cepas neonatales puede proteger contra la diarrea grave con infección futura con rotavirus. También otros datos probatorios indican que la protección se extiende a otras cepas. Los ensayos de fase I y fase II de una vacuna neonatal en Australia revelaron una respuesta inmunitaria de 46% en los lactantes asociado a

una eficacia protectora de 56% contra el Rotavirus en el invierno siguiente. Uno de los problemas encontrado en el estudio fue que el cultivo de vacuna limitaba la potencia de la dosis. Desde entonces, se ha mejorado la inmunogenicidad por lo que se espera llevar adelante ensayos adicionales.

Alternativas a las vacunas orales de virus vivos: ³

Si bien los científicos se han centrado principalmente en la creación de vacunas de virus vivos que puedan administrarse oralmente a fin de inducir una respuesta inmunitaria que se asemeje rigurosamente a una infección natural por rotavirus, otros investigadores están trabajando en vacunas parenterales, en lugar de usar virus vivos las vacunas parenterales en estudio usan virus muertos, antígenos de expresión, partículas semejantes a virus y, ADN vírico.

Las posibles dificultades que se enfrentan estas vacunas orales de virus vivos son las dudas continuas sobre si tales vacunas serán tan buenas para los niños en los países pobres de África y Asia como para los niños en los países de ingresos medianos y más altos. Las vacunas parenterales contra el rotavirus ofrecían protección contra el mismo en conejos, ratones y cochinillos.

En China, se ha desarrollado una vacuna contra el rotavirus basada en rotavirus de cordero, y en la India se está probando vacunas basadas en rotavirus humanos que afectan en la etapa neonatal. En Australia también se desarrolla una vacuna que incluye rotavirus inactivados y vacunas de ADN se han comprado pero están en etapa temprana de investigación con el apoyo de programa de vacunación de niños se ha acelerado el desarrollo de vacuna contra el rotavirus como una prioridad en países en desarrollo. Debido a la experiencia con RRV-TV la Organización Panamericana de la Salud ha recomendado a las compañías que desarrollan vacunas contra el rotavirus una vigilancia activa tanto en países

desarrollados como en desarrollo la presentación de reacciones adversas como invaginación intestinal.¹⁹

Efectividad de la vacuna contra rotavirus¹

En el estudio a gran escala REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial, Estudio de eficacia y seguridad contra el rotavirus) RotaTeq evitó el 98% de gastroenteritis pediátricas graves debidas a los tipos G1, G2, G3 y G4 del rotavirus. Se redujeron en un 94,5% las hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas a los mismos tipos de virus. Además, RotaTeq redujo las hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas al tipo G9 del rotavirus en un 100%.

La eficacia de la protección de RotaTeq se evaluó de dos formas en el estudio REST controlado por placebo:

- 1.) Se midió la eficacia de la protección en 5673 niños (2834 en el grupo que recibió la vacuna) como reducción de la incidencia de la gastroenteritis debida a los serotipos G1-G4 de rotavirus en el período comprendido entre los 14 días después de administrar la tercera dosis de la vacuna y la primera estación completa de rotavirus después de la vacunación. En esta cohorte, RotaTeq evitó el 74% de gastroenteritis pediátrica por rotavirus de cualquier tipo de gravedad.
- 2.) En los 68.038 niños que participaron en el estudio (34.035 en el grupo que recibió la vacuna) la eficacia de la protección se midió como una reducción en el porcentaje de hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas a gastroenteritis por rotavirus a partir de los 14 días y hasta un máximo de dos años después de la tercera dosis.

En el estudio REST, se administró RotaTeq a intervalos de entre cuatro y diez semanas; la primera dosis se administró entre las seis y las doce semanas de vida. En general la vacuna fue bien tolerada.

Reacciones adversas ¹:

No son frecuentes los dolores abdominales, las náuseas y las diarreas tras la administración de vacunas orales que son leves y fugaces y más frecuentes en niños mayores. El reconocimiento del potencial efecto inductor de invaginación intestinal de la vacuna recombinante oral antirotavirus (RRV-T) condicionó su retirada del mercado farmacéutico en 1999 meses después de su registro comercial. Se ha sugerido que el contenido vacunal de cepas víricas de especies no humanas (monos Rhesus) puede provocar una hiperplasia linfoide intestinal conducente a la invaginación preferentemente en el íleon intestinal como consecuencia de la inflamación de las placas de Peyer, otra de las posibles causas es el incremento de la motilidad intestinal por la acción del rotavirus vacunal, además puede ser por la gran cantidad de inóculo vírico administrado con la vacuna, que es muy superior al que se ingiere de rotavirus salvaje en el curso de la infección natural.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo y diseño general del estudio.

Tipo de estudio: Analítico, de cohortes:

Cohorte A: Está integrada por los 100 niños de 6 a 12 meses de edad que al iniciar este estudio ya hayan completado las tres dosis de la vacuna contra el rotavirus. Estos niños fueron identificados a partir de registros del centro de salud.

Cohorte B: Está integrada por 100 niños de 6 a 12 meses de edad que no hayan sido vacunados contra el rotavirus.

El procedimiento para la selección de estos niños fue como sigue:

- a) A partir de la casa de cada niño vacunado, al azar se seleccionó una dirección hacia donde caminar en la calle,
- b) Caminando en esa dirección se buscaron niños de igual rango de edad hasta encontrar uno que no esté vacunado y fue tomado para el estudio. En el caso que no se encontraron los niños con esta característica se recurrió al registro que tiene el Centro de Salud Silvia Ferrufino para conocer las direcciones de los niños del mismo rango de edad pero que no tenían o no habían recibido ninguna dosis o no habían completado el esquema de vacuna contra el rotavirus.

En cualquier caso, las madres recibieron de inicio información sobre el objetivo del estudio y se le dió a conocer que la participación en el mismo era voluntaria.

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

Para concluir si la vacuna está dando buenos resultados se puede comparar con los casos diarreicos que se presentaron en la misma época del año en el año 2005 debido a que los brotes por rotavirus se dan cada 2 años. Al observar si hay disminución en los casos de diarrea es probable que sea atribuible a la implementación de la vacuna contra el rotavirus.(Ver Anexo, Tabla 1).

Área de estudio:

Centro de Salud Silvia Ferrufino:

La sede de este centro está ubicada en el área norte de la ciudad de Managua, Distrito VI brinda atención a los siguientes barrios: Waspan Norte, Waspan Sur, Anexo de Waspan Sur, Villa Reconciliación, Francisco Aguilar, Los Rieles, Hugo Chávez y Jorge Cassali.

Procedimiento de Recolección de la información:

La información se colectó mediante visitas periódicas mensuales a las viviendas. En las visitas se obtuvo información inicial sobre condiciones sanitarias de la vivienda y escolaridad de las madres, así como también sobre la ocurrencia de los episodios de diarrea y características de la misma.

Para cada niño se recogió información por 4 meses. En los anexos se presenta el cuestionario que se empleó el cual incluye preguntas usadas en el Manual de Encuestas del Programa de Control de la Diarrea de la OMS y otras empleadas en la Encuesta Nacional de Demografía (ENDESA 2001) ²⁰.

Operacionalización de las variables

Variables	Operacionalización
Diarrea	Tres o más deposiciones líquidas en un día con o sin sangre ²¹
Frecuencia de la diarrea	• Porcentajes de niños que enfermaron de diarrea durante los 4 meses del estudio. • Promedio de episodios de diarrea por 100 niños en los 4 meses del estudio.
Severidad de la enfermedad	• Porcentaje de niños que necesitaron rehidratación intravenosa
Frecuencia de las reacciones adversas	• Porcentaje de niños que presentaron diferentes efectos adversos reportados en la literatura como asociados a la vacunación contra el rotavirus.

RESULTADOS

A. Descripción de los niños estudiados

Un poco más de la mitad de los niños en el estudio eran varones. En el grupo de los vacunados, la edad promedio fue de 8.4 meses, mientras que entre los no vacunados era de 7.5 meses. Información más detallada puede observarse en el cuadro 1. En cuanto a escolaridad de las madres, la situación era bastante similar en ambos grupos, predominando el nivel secundario (cuadro 2). Tampoco hubo diferencias notables entre ambos grupos en cuanto a condiciones de la vivienda. Casi todos los niños vivían en casas que tenían agua corriente en el interior de las viviendas (cuadro 3). Por último, tampoco hubo mayores diferencias en el patrón alimentario entre ambos grupos (cuadro 4).

Cuadro 1: Distribución de los niños vacunados y de los no vacunados, según sexo y edad. Managua, 2007.

Características	Vacunados (n=100)	No vacunados (n=100)
Sexo		
Masculino	56	55
Femenino	44	45
Edad en meses		
6	25	45
7	15	22
8	16	12
9	11	6
10	17	3
11	8	1
12	8	11
Total	100	100

Cuadro 2: Distribución de las madres de los niños vacunados y de los no vacunados, según escolaridad. Managua, 2007.

Escolaridad Materna	Vacunados (n=100)	No vacunados (n=100)
Ninguna	0	2
Primaria	28	28
Secundaria	57	52
Superior	15	18
Total	100	100

Cuadro3: Distribución de los niños vacunados y de los no vacunados, según características de las viviendas. Managua, 2007.

Características	Vacunados (n=100)	No vacunados (n=100)
Agua		
Por cañería intradomiciliar	99	99
Por cañería extradomiciliar	1	1
Piso de la vivienda		
Ladrillo de cemento	51	46
Embaldosado	21	27
Tierra	28	27
Sistema de disposición de excretas		
Inodoro	63	57
Letrina	37	43
Total	100	100

Cuadro 4: Distribución de los niños vacunados y de los no vacunados, según tipo de alimentación que reciben. Managua, 2007.

Tipo de Alimentación	Vacunados n=100	No vacunados n=100
Solo Leche Materna	47	43
Mixta	31	19
Otro Tipo de Leche	22	38

B. Frecuencia de la diarrea

En los cuatro meses de observación, la proporción de niños que enfermaron de diarrea fue relativamente baja: 6% entre los vacunados y 9% entre los no vacunados. La diferencia entre estas cifras no fue estadísticamente significativa. En estos pocos niños se concentraron todos los episodios de diarrea ocurridos. Los 6 niños vacunados que tuvieron diarrea pasaron 122 días enfermos en el período estudiado, mientras que los 9 niños no vacunados que presentaron diarrea pasaron entre todos 135 días enfermos.

En cuanto a características de los episodios diarreicos, en ambos grupos, vacunados y no vacunados, predominaron las deposiciones líquidas. La proporción que presentó moco y sangre no mostró diferencias importantes entre ambos grupos.

No se presentaron diferencias significativas entre el grupo de los vacunados y los no vacunados en cuanto a las proporciones de niños con manifestaciones clínicas agregadas, como vómitos y fiebre. Tampoco hubo este tipo de diferencias en cuanto a la proporción de niños que necesitaron rehidratación intravenosa u hospitalización (Cuadro 5).

Cuadro 5: Frecuencia y características de la diarrea entre niños vacunados y entre los no vacunados. Managua, 2007

Frecuencia y características	Vacunados (n=100)	No vacunados (n=100)
Frecuencia		
Niños con EDA	6	9
Episodios de EDA	37	35
Días con EDA	122	135
Características de la EDA		
Líquida	36	30
Moco	5	7
Sangre	2	1
Síntomas asociados a EDA		
Vómitos	12	9
Fiebre	14	7
Severidad de EDA		
Hospitalización por EDA	5	7
Rehidratación Intravenosa	5	3

Cabe señalar que la edad promedio de los niños vacunados que enfermaron de diarrea durante el período estudiado fue de 8.5 meses, siendo la cifra correspondiente para el grupo de los no vacunados de 8.1 meses. La mayoría de los 15 niños que en ambos grupos enfermaron de diarrea estaban concentrados en una zona geográfica, comprendida por los barrios Waspán Sur y Hugo Chávez. 6 de estos 15 niños vivían en casas que tenían piso de tierra.

En cuanto a las reacciones adversas de la vacuna, en el período de estudio, en ninguno de los casos se observó invaginación intestinal y las reacciones posteriores a la vacuna fueron leves como fiebre de bajo grado e irritabilidad en una proporción muy baja.

DISCUSION

En primer lugar, cabe señalar que los dos grupos que fueron sometidos a comparación: el de los vacunados contra el rotavirus y el de los no vacunados, tenían características semejantes, sin diferencias importantes en cuanto a edad, sexo, características de las viviendas y tipo de alimentación.

En segundo lugar, aunque la tasa de incidencia de diarrea en los cuatro meses estudiados fue de 6% en el grupo de los niños vacunados, y de 9% entre los no vacunados, no se puede deducir que la vacuna haya tenido utilidad para disminuir la frecuencia de las diarreas agudas en el distrito VI de Managua, dado que la diferencia observada no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, es evidente que el estudio tampoco permite descartar la utilidad de la vacuna.

En efecto, si se hubiera trabajado con grupos bastante más grandes y se obtuvieran de nuevo las tasas de incidencia encontradas en el presente estudio, las diferencias podrían ser estadísticamente significativas.

Una tercera razón para no haber encontrado diferencias significativas entre vacunados y no vacunados, puede consistir en que algunos de los niños vacunados no hayan tenido tiempo todavía de desarrollar su respuesta inmunológica., ya que la misma puede tomar un tiempo considerable en llegar a su máxima expresión.¹⁶.

Cabe también la posibilidad que en el momento del estudio estuviera circulando un rotavirus de un serotipo que no fuera de los que la vacuna previene, ya que hace dos años se presentó un brote en el cual se demostró que el subgrupo circulante G4P8 había mutado, y que era resistente a la vacuna.¹²

Otra razón para no haber encontrado diferencias entre vacunados y no vacunados es que el agente causante de la diarrea en ese momento y en el territorio estudiado no hubiera sido predominantemente el rotavirus, sino algún otro, como la E. Coli o algún tipo de protozooario, que en cualquiera de los casos, la vacuna no sería efectiva. Se puede decir que probablemente los beneficios de la vacunación se observarán más adelante posteriores a la vacunación cuando el niño pase la etapa vulnerable que es la de 5 años.¹⁶ Cabe señalar que las diarreas observadas fueron más bien de duración prolongada, lo que no es característico de los rotavirus.

CONCLUSIONES

En el presente estudio no se pudo comprobar que la vacunación contra el rotavirus sea de utilidad para reducir la frecuencia de la diarrea, pues las diferencias observadas al comparar la frecuencia de incidencia de diarrea entre el grupo de niños vacunados y el de los no vacunados, aunque estaban a favor de la vacunación, no fueron estadísticamente significativos. Diferentes razones pueden explicar estos resultados.

RECOMENDACIONES

Es recomendable que, disponiendo de mayores recursos, se realicen estudios similares a éste, pero abarcando un mayor número de niños y un tiempo más prolongado de observación.

REFERENCIAS

- 1) **De Aristequi J. Vacuna Antirrotavirus.** En **Salleras Luis.** Vacunaciones Preventivas: Principios y Aplicaciones. 2da ed. Madrid España Masson; 2003.619-627.
- 2) **Glass Roger, Parashar Humees, Bresee Joseph, Gentsch Jon, Turcios Reina y Jiang Baoming.** Vacuna contra Rotavirus. En De Cuadros Ciro. **Vacunas y Prevención de la Enfermedad Protección de la Salud.** Estados Unidos. Organización Mundial de la Salud 2004; 121-129.
- 3) **Sexto Simposio Internacional sobre rotavirus.** Ciudad de México. 7 al 9 de Julio del 2004. Washington DC. Instituto de Vacunas Albert B. Sabin; 2005.
- 4) **Ministerio de Salud (MINS)** Boletín Epidemiológico. Situación epidemiológica de la enfermedad diarreica aguda en Nicaragua. Semana No. 16. Año 2005.
- 5) **Duffau Gastón. Enfermedades del Aparato Digestivo.** En **Meneghello Julio R.** Pediatría 5ta ed. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana 1997.247.2 (Pt 2): 1544-1548.
- 6) **Ruiz Palacios Guillermo M, Pérez-Schael Irene, Velázquez Raúl, Abate Hector, Breuer Thomas, Costa Clemens SueAnn, et al.** Safety and Efficacy of an attenuated Vaccine Against Severe Rotavirus Gastroenteritis. N ENG J MED. 2006; 354. (1) 11-22.
- 7) **Ojeda Juan José.** Rotavirus en niños menores de 5 años con diarrea aguda. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" Diciembre 1999-Febrero 2000. [Tesis Doctoral]. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2000.
- 8) **Espinoza Felix, Paniagua Margarita, Hallander Hans, Svensson Lennart and Strannegard Orjan** Rotavirus-Infections in Young Nicaraguan Children Pediatr Infect Dis J. 1997; 16(6) :564-71.

- 9) **Espinoza Felix, Paniagua Margarita, Hallander Hans, H.O Hedlund and Svensson Lennart.** Prevalence and Characteristics of severe Rotavirus infections in Nicaraguan Children. Annals of Tropical Paediatrics 1997;17 ;25-32
- 10) **Espinoza Felix, Bucardo Filemon, Paniagua Margarita, Svensson Lennart, Hallander Hans and Bondeson Kare** Shifts of Rotavirus G and P type in Nicaragua 2001-2003. Manuscript.
- 11) **Espinoza Felix, Bucardo Filemon, Paniagua Margarita, Argeñal Haroldo, Tercero Francisco, Svensson Lennart, et al.** Rotavirus Disease Burden in Nicaraguan Children. Submitted.
- 12) **Bucardo F, Karisson B, Nordgren J, Paniagua M, González A, Amador jj, Espinoza F and Svensson L.** Murated G4P [8] Rotavirus Associated with a Nation wide Outbreak of Gastroenteritis in Nicaragua 2005. ,J. Clin Microbiol 2007 Jan 17.
- 13) **Silva S.A.** Donan Vacuna contra rotavirus. La Prensa 2006 Septiembre 24 Nacionales. A-7.
- 14) Diccionario de Medicina Océano Mosby 4ta ed. St. Louis Missouri. OCEANO 1994. p1273.
- 15) Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León. Fundamentos básicos de Inmunología. [Folleto] Departamento de Microbiología 1999.
- 16) **Castillo Acosta .Margarita.** Vacunas. Cuba Editorial Pueblo y Educación; 1988.
- 17) **Silva Chaves Celia.** Vacuna antirotavirus segura y efectiva para prevenir diarreas severas en niños. Evid. actual. práct. ambul; 10(2): 37, mar-abr.2007.
- 18) **Greenberg Harry B.** Gastroenteritis Viral En: Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson Martin, Kasper, Hauser Longo. Principios de Medicina Interna 14va ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana ; 1998. 195 p1279-1280.

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

- 19) **World Health Organization.** State's of the World Vaccines e Immunisation New York 2003.
- 20) **Instituto Nacional de Censos y Salud Encuesta Nicaragüense de Demografía y Salud (ENDESA)** Managua 2001.
- 21) **World Health Organization.** Household Survey Manual Diarrhoea case management morbidity and mortality. Los Angeles 1989.

ANEXOS

Cuestionario

1. Ficha: _____
2. Niño cohorte A (Vacunado)____(1) Niño cohorte B (No vacunado)____(2)

A. Datos de la madre y de la vivienda

3. ¿Cuántos años cumplidos tiene? _____
4. ¿Fue a la escuela? Anote cero en caso negativo
¿Cual fue el último grado o año aprobado?

Escolaridad	X	XX
Ninguna	0	
Primaria	1	
Secundaria	2	
Superior	3	

5. Observe y Pregunte ¿De donde toma el agua?
Cañería dentro de la casa____ (1) Cañería fuera de la casa____ (2)
Pozo____(3)

6. ¿Tiene letrina o inodoro?
Letrina____ (1) Inodoro____ (2) Ninguno____ (3)

7. Observe el material del piso y Anote:
Ladrillo de cemento____ (1) Embaldosado____ (2) Tierra____ (3)

B. Datos del Niño:

8. Fecha de Nacimiento____/____/____

Las siguientes preguntas se realizarán en cada visita

8. ¿Ha tenido (Nombre del niño) diarrea en las últimas dos semanas?
Si____ (1) No____ (2)

Anote cero (0) en el cuadro en caso negativo

9. ¿Cuántos días le ha durado la diarrea? Anote número de días en la casilla correspondiente.

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

10. ¿Tuvo vómitos? Si___(1) No___(2)

11. ¿Tuvo fiebre? Si___(1) No___(2)

12. ¿Le pusieron suero en la vena?

	EDAD
Si___ (1)	No___ (2)

C. Características de la diarrea

No.	Fecha	Característica de las deposiciones			Síntomas asociados		Señal de severidad	
		Líquida	Moco	Sangre	Vómito	Fiebre	Rehid. IV	Hospital.

13. Si se hospitalizó informarse sobre causa y anotar:

Por diarrea___ (1) Por invaginación intestinal___ (2)

Por otra causa___ (3)

13. Tipo de Alimentación que recibe:

Solo pecho___ (1) Otra leche___ (2) Mixta___ (3)

Observaciones:

Valoración de la Vacunación contra el Rotavirus. Managua 2007

Año 2007	0-7 días	8-28 días	29 días-11 meses	1 año	total	Año 2005	0-7 días	8-28 días	29 días-11 meses	1 año	total
semana 27	0	4	0	0	4	semana 27	0	0	12	13	25
semana 28	0	0	5	0	5	semana 28	0	1	4	1	6
semana 29	0	0	2	0	2	semana 29	0	0	1	3	4
semana 30	0	0	4	3	7	semana 30	0	0	1	3	4
semana 31	0	1	4	5	10	semana 31	0	0	2	2	4
semana 32	0	1	0	1	2	semana 32	0	1	0	0	1
semana 33	0	0	3	2	5	semana 33	0	0	2	2	4
semana 34	0	0	3	2	5	semana 34	0	0	0	1	1
semana 35	0	0	1	2	3	semana 35	0	0	0	2	2
semana 36	0	0	3	4	7	semana 36	0	0	0	0	0
semana 37	0	0	1	2	3	semana 37	0	0	0	0	0
semana 38	0	0	4	3	7	semana 38	0	0	0	0	0
semana 39	0	0	2	4	6	semana 39	0	0	0	3	3
semana 40	0	0	1	2	3	semana 40	0	0	1	2	3
semana 41	0	0	1	0	1	semana 41	0	0	2	2	4
semana 42	0	0	4	0	4	semana 42	0	0	3	1	4
semana 43	0	0	4	2		semana 43	0	0	4	1	5
semana 44	0	0	3	5	8	semana 44	0	0	1	3	4
Total	0	6	45	37	82		0	2	33	39	74

Tabla 1. Notificación de los casos de EDA reportados desde la Semana Epidemiológica 27 a la 44 del año 2005 y 2007. Centro de Salud Silvia Ferrufino Managua.