
Rotavirus: algo más que gastroenteritis

Josep de la Flor i Brú

Pediatra de Atención primaria. Centro de Salud El Serral. Institut Catalá de la Salut. Sant Vicenç dels Horts. Barcelona. Coordinador del Grupo de Tecnologías Diagnósticas de la SEPEAP. Vocal del Grupo de Vacunas de la SEPEAP

Introducción

Waldo E. Nelson, uno de los padres de la pediatría moderna, y autor del tratado de Pediatría más prestigioso del mundo, auguraba en 1970, pocos años antes de su descubrimiento, que *“La identificación del germen causante de la gastroenteritis infantil invernal grave y el desarrollo de una vacuna efectiva contra el mismo será uno de los avances más importantes de la pediatría moderna”*.

Efectivamente, su predicción se cumplió: en 1973 se descubre el rotavirus (RV), aunque no fué hasta 1998 que apareció una primera vacuna, desarrollada a partir de una cepa de un mono Rhesus. Esta vacuna se retiró en 1999, dado que en los estudios postcomercialización mostró relación con la aparición de invaginación intestinal (II). En 2006 se autoriza la vacuna pentavalente (RV5) después de ensayos clínicos que incluyen a 70.000 niños. En 2008 se autoriza la vacuna monovalente (RV1) después de ensayos clínicos que incluyen a 60.000 niños. Estos ensayos han sido los más extensos de la historia de las vacunas, y su diseño estadístico estaba muy dirigido a demostrar la no asociación con II.

El virus

El rotavirus (RV) es un virus RNA de doble cadena, con 11 segmentos. Esto le confiere inestabilidad genética y facilidad para el reagrupamiento. Se compone de 6 proteínas estructurales (VP1 a 6):

- Proteína del núcleo: VP1, VP2, VP3
- VP6, proteína de la cápside media, que define la existencia de 10 serogrupos: del A hasta el J. Solo el A tiene relevancia en la especie humana, si bien en China se han descrito epidemias causadas por el C.
- VP7 y VP4, proteínas de la cápside externa. La VP7 define la existencia de 32 serotipos G (por glucoproteína). Los 6 más frecuentes son G1, G2, G3, G4, G9 y G12. La VP4 define la existencia de 47 genotipos P (por proteasa). Los 3 más frecuentes son P4, P6 y P8. Tanto los virus como la composición de las vacunas se definen por la combinación de serotipos G y genotipos P. Las 6 combinaciones más frecuentes en nuestro medio son las G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8 y G12P8. En países en vías de desarrollo son frecuentes otras combinaciones.

También hay 6 proteínas no estructurales: las más importantes son la NSP1, promotora de la replicación viral y bloqueante de la respuesta inmune innata, y la NSP 4, enterotoxina responsable de la sintomatología digestiva, por aumento del calcio extracelular e inducción de diarrea osmótica, y por secreción de serotonina, que aumenta la motilidad intestinal. También tiene posible acción neurotrópica.

La gastroenteritis aguda por rotavirus (GEARV)

Es la GEA vírica más grave. Afecta a todos los países, si bien causa mortalidad en el tercer mundo y morbilidad en el primer mundo, con mortalidad excepcional. Además, es una enfermedad cara, tanto en costes directos de atención sanitaria, como en costes indirectos derivados del impacto en la familia y la necesidad de cuidados. Desde la aparición de la vacuna, se ha desarrollado una amplia experiencia que muestra datos abrumadores de su gran efectividad en la prevención de la gastroenteritis por RV (GEARV) de cualquier gravedad (70%), y muy especialmente de las formas graves que requieren de hospitalización por deshidratación (90%). Además, en los países con vacunación extensa, se ha eliminado el carácter estacional propio de esta enfer-

edad, menos definido en países en vías de desarrollo. La efectividad de la vacuna es marcadamente inferior en estos países.

Sin embargo, el conocimiento de la enfermedad y de su vacuna, no siempre se ha acompañado del convencimiento de la necesidad de administración de la misma, comunicándose en nuestro medio una gran dispersión en las coberturas, dependiendo de la comunidad autónoma: tan alta como del 68% en Castilla y León, y tan baja como del 26% en la Comunidad Balear (datos del IMS Health de 2017).

De GEARV a enfermedad por RV

En los últimos años se ha acumulado evidencia de que la enfermedad por RV genera afectación que trasciende a la simple GEA, y que tiene que implicar una visión distinta de la misma:

- es una enfermedad sistémica, que puede afectar a todo el organismo, por diseminación linfática y hematógena (aunque la replicación extraintestinal es limitada).
- es una enfermedad global, que afecta a todas las edades: niños, adultos y ancianos, en los que se describen brotes ligados al G2, por inmunosenescencia, de posible gravedad. Si bien las sucesivas reinfecciones generan cuadros de decreciente gravedad, la respuesta inmunitaria, ligada fundamentalmente a la IgA de mucosa intestinal, puede decrecer con la edad. Se está investigando una vacuna combinada inactivada rotavirus-norovirus, destinada específicamente al adulto.
- es una enfermedad "oculta": no se hace el diagnóstico específico en Atención primaria, con lo que el pediatra no tiene una conciencia real de la carga que supone en sus consultas, que está entre un 15-25% de todas las GEA, cifra que puede aumentar hasta un 50% en periodo epidémico. La generalización de técnicas diagnósticas rápidas en las consultas aumentaría decisivamente la concienciación sobre la enfermedad, y muy probablemente, la implicación en la promoción activa y sistemática con vacunas.

Enfermedad sistémica por RV

- Se ha mostrado antigenemia (fragmen-

tos víricos) en un 43-64% de GEARV por técnicas de EIA. Con PCR, hasta del 67-93%. También se han detectado partículas víricas completas (viremia). La presencia de antigenemia asociada a GEARV, se correlaciona con GEA más grave.

- La GEARV aumenta el riesgo de bacteriemia por otros enteropatógenos.
- Se ha descrito miocardiopatía
- Afectación cutánea: Gianotti-Crosti, edema agudo hemorrágico del lactante
- Afectación digestiva: pancreatitis de buena evolución, hepatitis, gastroparesia.
- Se discute el papel del RV en el aumento de determinadas enfermedades autoinmunes: la VP7 es similar a antígenos pancreáticos, pero no hay prevalencia de diabetes mellitus diferentes entre vacunados/no vacunados. El RV aumenta la permeabilidad de la mucosa intestinal a la gliadina, favoreciendo su absorción. Parece haber más celiaquía en sujetos genéticamente predispuestos, con GEARV de repetición.
- Afectación respiratoria: se cree que además de la clásica vía de transmisión fecal-oral o por fómites, el RV se transmite por aerosoles respiratorios, aunque esta vía no ha podido ser demostrada hasta el presente.
- La mayor evidencia de afectación extraintestinal está en el SNC: se ha descrito cerebelitis, encefalitis, meningitis, asociados a RV, si bien no se ha podido determinar concluyentemente al virus como causa etiológica. Y sobre todo, hay una clara relación entre GEARV y convulsiones.

Convulsiones

Es conocida la asociación entre GEARV y convulsiones. El RV es responsable de hasta un 4% de las convulsiones febriles (Chung, 2007) y entre un 4-8% de GEARV cursan con convulsiones, tanto febriles como, más frecuentemente, afebriles. Se caracterizan por ser crisis repetidas, aparecer a los 3-4 días de evolución de la GEA y ser tónico clónicas. Son más frecuentes

en la franja de edad de 15-30 meses, no suelen haber antecedentes familiares de convulsiones, y los exámenes complementarios son normales: no hay alteraciones hidroelectrolíticas ni metabólicas, el EEG y RMN son normales, y los exámenes del LCR muestran frecuentemente una PCR + a RV. La evolución y pronóstico de las convulsiones asociadas a RV son favorables.

Dentro del capítulo “beneficios inesperados de la vacunación contra el RV”, por el que se observa un impacto favorable que va más allá de la protección contra la GEARV infantil, uno de los aspectos más estudiados ha sido el de protección contra las convulsiones. Se ha reportado repetidamente que la vacunación disminuye la tasa de convulsiones, comparando eras pre y post-vacunales en cifras variables: 20% de reducción de convulsiones (Payne, 2014), reducción de hospitalización por convulsiones del 34% y reducción de convulsiones globalmente de hasta el 40% (Pardo, 2015), con significación estadística por debajo de los 2 años. Sin embargo, un reciente estudio (Orrico, 2018), alerta de que el control de determinadas variables que inducen a sesgos, comporta resultados sin reducción significativa de convulsiones entre las épocas pre y post-vacunal, ya que en su estudio se muestra reducción de ingresos en general, no únicamente de GEARV. Se invocan distintos factores explicativos de estos resultados discordantes: coincidencia de la era postvacunal con la crisis económica, que comporta reducción general de demanda de servicios sanitarios, y en consecuencia, de ingresos, coincidencia con aumento de tasas de vacunación antigripal (la gripe causa también CF) y aumento de norovirus, agente también convulsivante, en ambientes con tasas crecientes de vacunación contra el RV.

Otros beneficios inesperados de la vacunación RV

En comparación con el período prevacunal, se han identificado reducciones significativas en las hospitalizaciones por RV en adultos hasta 25 años en 2008, niños hasta 15 años en 2009 y a todos los grupos de edad en 2010, lo que muestra claramente la potencia de la vacuna como inductora de inmunidad de grupo.

En un estudio de prevalencia de GEARV

en adultos comparando era pre-vacunal (2006-2007) y post vacunal (2008-2010), (Anderson EJ, 2013), se analizaron 3530 muestras de heces en adultos > 18 años, con 2,25% de RV, frente a los 4,35% de la era prevacunal. Esto supone una reducción del 48,4%. Si valoramos el hecho de que el 30% de pacientes con RV+ eran inmunodeficientes, podemos deducir el impacto favorable de la vacunación infantil en este colectivo.

Vacuna contra el RV e invaginación intestinal

Uno de los principales objetivos de los ensayos clínicos pre-comercialización de las 2 vacunas RV fue la demostración de no asociación con riesgo aumentado de II, lo que motivó la retirada de la vacuna de 1998 (Rotashield[®]). En la fase de post comercialización se ha observado un leve aumento de este riesgo. En Australia se calculan 14 casos de II adicionales contra 6500 hospitalizaciones menos por GEARV. En USA, 6 casos adicionales/100.000 lactantes vacunados. Esta tasa de asociación, establecida entre 1-5 casos por 100.000 vacunados, es 10 veces inferior a la de la vacuna retirada en 1998. En un reciente metaanálisis de 5 estudios de riesgo de II asociados a la vacuna (Rosillon 2015) se ha determinado que el riesgo relativo para la vacuna monovalente es de 5.4 después de la dosis 1 (IC: 3.9-7.4), y de 1.8 después de la dosis 2 (IC: 1.3-2.5). Para la vacuna pentavalente es de 5.5 después de la dosis 1 (IC: 3.3-9.3), y 1.7 después de la dosis 2 (IC: 1.1-2.6). La constatación de que el riesgo se relaciona fundamentalmente con la primera dosis y tiene una relación directa con la edad de administración de esta primera dosis, ha hecho que la ESPID proponga administrarla lo antes posible, a las 6-8 semanas y que incluso se propongan pautas aceleradas (6-10 semanas para la vacuna monovalente, 6-10-14 semanas para la pentavalente, como alternativa a las más habituales 8-16 o 8-16-24, respectivamente).

En cualquier caso, todas las agencias reguladoras consideran que el balance entre beneficio de la vacunación y riesgo de II, es claramente favorable al primero.

Protección precoz

Además de la reducción del riesgo de II,

la vacunación precoz es muy importante, especialmente en países en desarrollo, en los que la infección es prevalente todo el año (riesgo de exposición constante, edad media de la primera infección más baja, mayor prevalencia el primer año). En países ricos, predomina en invierno (riesgo de exposición estacional, edad media de la primera infección más alta, mayor prevalencia el segundo año).

La protección precoz depende de la IgA secretora específica de virus en la mucosa intestinal, de corta duración, y de la inducción de IgA secretora virus-específica para células B de memoria localizadas en la lámina propia. La primera infección confiere una protección fundamentalmente homotípica, y es a partir de la 2ª infección cuando se genera protección heterotípica y protección cercana al 100% de GEARV grave. A partir de la 3ª infección se induce una protección superior al 92% de GEARV de cualquier gravedad (Velázquez 1996).

Rotavirus, genómica y rota-evolución

- El antígeno histosanguíneo (HBGA) es un antígeno de la unión de células epiteliales de las mucosas/enterocitos. Los enterocitos son receptores de la proteína P del RV (VP4-genotipos P). Este antígeno está controlado por el gen FUT2, y se han descrito distintos comportamientos frente a la infección por RV según la expresión de este gen: Los individuos con FUT 2 inactivados no se infectan; los FUT 2 secretores se infectan preferentemente con Gp4 y Gp 8, y los FUT 2 no secretores, con Gp 6 (África).
- Se especula que una microbiota distinta es uno de los factores que pueden explicar la menor efectividad de la vacuna en el tercer mundo.
- La infección por RV, produce acortamiento de telómeros (inducción a inmunosenescencia).

Conclusiones

La enfermedad por RV es universal, global, sistémica, potencialmente grave, cara, y prevenible con una vacuna segura, eficaz, efectiva, con protección duradera (al me-

nos de 7 años en pentavalente, al menos de 3 años en monovalente), y coste-beneficiosa. Sus beneficios podrían extenderse más allá de los límites de edad establecidos actualmente: se estima que en el tercer mundo, vacunar hasta los 3 años evitaría 154 muertes por cada muerte causada por la vacuna.

La modificación ampliada de los calendarios oficiales de vacunaciones en España, ha supuesto que se haya pasado de un impacto de 1110 euros por niño cuya familia decidiese administrar todas las vacunas no financiadas en 2015 (RV pentavalente, neumococo 13V, varicela y MEN B), a 628-650 euros en la actualidad, con la administración de la vacuna MENB, y según la vacuna RV escogida (monovalente o pentavalente). Ello supone un ahorro de 482-460 euros, que los pediatras de AP debemos aprovechar para seguir promoviendo activa y sistemáticamente la vacunación RV.

Bibliografía

1. Anderson EJ. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis* 2013;56:755-60.
2. Orrico-Sanchez A, López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Díez-Domingo J. Lack of impact of rotavirus vaccines on seizure-related hospitalizations in children under 5 years old in Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2018 DOI: 10.1080/21645515.2018.1435225.
3. Pardo-Seco J, Cebey-López M, Martín-Torres F. Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalization for seizures. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 769-773.
4. Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Martin-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect.*2016; 72 (suppl):S98-S105.
5. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: Meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 763-768.
6. Velázquez FR. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 1996; 335:1022-8.
7. Yen C, Healy K, Tate JE. Rotavirus vaccination and intussusceptions: Science, surveillance, and safety: a review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother* 2016 12: 2580-2589.