

T. Vesikari

*An Esp Pediatr* 1998;48:441-442.

### Rotavirus: Vaccines

*Sr. Director:*

El rotavirus es una causa importante de morbilidad en países desarrollados, produciendo un aumento de las hospitalizaciones, y algunas muertes, debidas a gastroenteritis aguda durante el período epidémico invernal<sup>(1)</sup>. Las características clínicas de la enfermedad por rotavirus incluyen diarrea, vómitos y fiebre. El rotavirus provoca alteraciones y pérdida de enterocitos, que conduce a una malabsorción. La inflamación intestinal y reducción de la reabsorción de ácidos biliares pueden contribuir también a la diarrea<sup>(2)</sup>. Estudios recientes han sugerido que una proteína no estructural específica (NSP4) puede jugar también un papel importante en la diarrea por rotavirus alterando el transporte iónico en el epitelio intestinal.

La inmunidad protectora frente a la diarrea por rotavirus puede ser mediada por varios factores, incluyendo anticuerpos neutralizantes contra la proteína de superficie VP7, anticuerpos no neutralizantes contra la proteína del núcleo VP6, e inmunidad celular contra epítomos no neutralizantes<sup>(3)</sup>. Hay diferentes mecanismos que pueden jugar un papel importante en la inmunidad producida por la infección natural debida a rotavirus y la inmunidad producida por la vacuna. De forma natural, una inmunidad protectora completa frente a la diarrea por rotavirus se alcanza, habitualmente, después de dos infecciones sucesivas por rotavirus.

El primer ensayo clínico con una vacuna oral, viva de rotavirus heterólogo, realizado en Finlandia con una vacuna de rotavirus bovino RIT 4237, mostró una eficacia del 50% frente a cualquier gastroenteritis por rotavirus y un 80-90% frente a las formas graves<sup>(4)</sup>. No se continuó el desarrollo de esta vacuna debido a la eficacia insuficiente en países en desarrollo.

Posteriormente otras vacunas candidatas orales de rotavirus, como la cepa vacunal de rotavirus rhesus RRV-1, las vacunas resortantes de rotavirus rhesus-humano DxRRV y DSxRRV, la vacuna resortante tetravalente de rotavirus rhesus-humano RRV-TV, y la cepa de rotavirus humano M37, fueron evaluadas en niños finlandeses para conocer su inmunogenicidad, seguridad y eficacia frente a la gastroenteritis por rotavirus. Todas las vacunas produjeron una respuesta inmunógena dosis-dependiente, con tasas del 75-88% para las dosis más altas. La eficacia de la vacuna mostró una correcta correlación con las tasas de inmunogenicidad, pero no con el serotipo del virus vacunal. Para ca-

da vacuna, la eficacia protectora fue mejor frente a la enfermedad grave por rotavirus que frente a cualquier gastroenteritis asociada a rotavirus.

El rotavirus rhesus (RRV) es menos atenuado y más inmunógeno para el hombre que los rotavirus bovinos. Los rotavirus resortantes rhesus-humano expresan la proteína VP7 del rotavirus humano en la superficie del rotavirus rhesus. Una vacuna tetravalente que contiene 3 resortantes de rotavirus humano tipo-G 1, 2 y 4 y el propio rotavirus rhesus<sup>(5)</sup>, RRV-TV, fue estudiada en dos ensayos clínicos multicéntricos en USA con resultados prometedores<sup>(6,7)</sup>.

Se realizó un estudio en Finlandia con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna RRV-TV, conteniendo  $4 \times 10^5$  UFP (unidades formadoras de placa), frente a la gastroenteritis grave debida a rotavirus. Ésta se definió como 11 puntos o más en la escala de valoración de la gravedad de 20 puntos<sup>(8)</sup>. La vacuna fue administrada simultáneamente con otras vacunas sistemáticas a la edad de 2, 3 y 5 meses, y el período de reclutamiento duró un año. El período de seguimiento fue de una o dos estaciones epidémicas de rotavirus, dependiendo del momento de incorporación al estudio.

Se produjeron 226 episodios de gastroenteritis por rotavirus en niños totalmente vacunados y, de estos, 54 fueron en el grupo que recibió la vacuna RRV-TV y 172 en el grupo placebo, obteniéndose una eficacia de la vacuna del 68%. Un total de 100 episodios fueron graves, ocho en los vacunados y 92 en los que recibieron placebo (91% de eficacia). En el grupo placebo, 13 niños fueron hospitalizados debido a gastroenteritis por rotavirus (100% de protección de la vacuna)<sup>(9)</sup>. Se observaron cuatro y dos hospitalizaciones por gastroenteritis debida a rotavirus, durante los dos siguientes inviernos, en el grupo placebo, frente a ninguna en el grupo vacunado con RRV-TV.

La vacuna de rotavirus RRV-TV se asoció a reacciones clínicas después de la primera dosis, pero no tras la segunda, ni tercera. Fiebre igual o mayor de 39 °C fue observada durante los días 3 a 5 después de la primera dosis de la vacuna en 40 (3,4%) y 3 (0,2%) niños del grupo que recibió la vacuna y el grupo placebo, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

Se concluye que la vacuna RRV-TV es muy eficaz frente a la gastroenteritis grave por rotavirus en niños pequeños. La incorporación de esta vacuna en los programas de inmunización sistemática puede reducir las gastroenteritis graves por rotavirus en un 90% y todas las gastroenteritis graves en estos niños

University of Tampere. Medical School. Tampere. Finlandia

en un 60%<sup>(9,10)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Glass RI, Kilgore PE, Holman RC y cols. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *Journal of Infectious Diseases* 1996; **174**(Suppl 1):S5-11.
- 2 Moon HV. Pathophysiology of viral diarrhea. En: Kapikian AZ, ed. *Viral infections of the gastrointestinal tract*. New York: Marcel Dekker, 1994; 27-52.
- 3 Franco MA, Feng N, Greenberg HB. Molecular determinants of immunity and pathogenicity of rotavirus infection in the mouse model. *J Infect Dis* 1996; **174**(Suppl 1):S47-50.
- 4 Vesikari T, Joensuu J. Review of rotavirus vaccine trials in Finland. *Journal of Infectious Diseases* 1996; **174**(Suppl 1):S81-87.
- 5 Kpikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *Journal of Infectious Diseases* 1996; **174**(Suppl 1):S65-72.
- 6 Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA, for the US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *Journal of American Medical Association* 1995; **273**:1191-1196.
- 7 Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH y cols. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines - report of the National Multicenter Trial. *Pediatrics* 1996; **97**:7-13.
- 8 Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical diarrhoeal episodes. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1990; **22**:259-267.
- 9 Joensuu J, Koskenniemi E, Pang X-L, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; **350**:1205-1209.
- 10 Vesikari T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 1997;