

EDITORIALES

Las prometedoras nuevas vacunas antirrotavirus

Roger I. Glass, M.D., Ph.D. y Umesh D. Parashar, M.B., B.S., M.P.H.

La enfermedad por rotavirus mata a aproximadamente medio millón de niños al año en los países en desarrollo y es la responsable de un tercio de las hospitalizaciones por diarrea en todo el mundo.¹ En 1999, los esfuerzos mundiales para controlar la enorme carga sanitaria que supone la gastroenteritis sufrieron un repentino e inesperado revés. La primera vacuna antirrotavirus autorizada (RotaShield) fue retirada del mercado estadounidense menos de un año después de su introducción debido a su asociación con un acontecimiento adverso poco frecuente pero potencialmente mortal, la invaginación intestinal, que se observó en una tasa estimada de 1 caso por cada 10.000 vacunados.²

Se inició un debate sobre el posible uso de esta vacuna en los países en desarrollo, en los que los beneficios sanitarios, sobre todo en cuanto a la reducción del número de fallecimientos por rotavirus, superaban con claridad los posibles riesgos de la vacuna.^{3,4} Sin embargo, pronto fue evidente que introducir en los países en desarrollo una vacuna que había sido retirada en los Estados Unidos era algo impensable y que era necesario desarrollar nuevas vacunas. Se puso fin a la fabricación de la primera vacuna antirrotavirus autorizada y se perdió con ello toda esperanza en torno a una vacuna que podría haber evitado numerosos casos de diarrea muy grave en niños de todo el mundo. A pesar de la posibilidad de que otras vacunas antirrotavirus orales elaboradas con virus vivos pudieran también asociarse a invaginación intestinal y de los gastos que supone la realización de ensayos clínicos a gran escala para evaluar la seguridad, dos fabricantes aceptaron el reto.

Este número del *Journal* incluye informes acerca de los prometedores resultados de los ensayos clínicos de gran tamaño realizados con dos nuevas vacunas antirrotavirus cuyos fabricantes optaron por seguir adelante con los ensayos a pesar de los muchos riesgos y desafíos.^{5,6} Los dos nuevos productos, Rotateq de Merck y Rotarix de GlaxoSmithKline, diseñados para que los lactantes los reciban al mismo tiempo que sus vacuna-

ciones contra la difteria, la tos ferina y el tétanos, son vacunas elaboradas con virus vivos que se administran por vía oral, pero en las que se usan enfoques, cepas y formulaciones diferentes. Rotarix es una vacuna monovalente derivada de la cepa más común del rotavirus humano, la G1P[8], que ha sido atenuada mediante pases seriados y se administra en dos dosis orales separadas por uno o dos meses. La cepa vacunal se replica bien en el intestino, es excretada por más del 50% de los pacientes vacunados tras la primera dosis y (al igual que en las infecciones causadas por el rotavirus natural) confiere protección cruzada frente a la mayoría de los otros serotipos. En cambio, Rotateq es una vacuna pentavalente basada en una cepa bovina, la WC3, que contiene cinco virus humanos-bovinos reagrupados. La WC3 está atenuada de forma natural para los seres humanos pero no confiere una protección cruzada amplia, por lo que cada virus reagrupado contiene un único gen que codifica una de las principales proteínas de la cápsida externa de los serotipos humanos más frecuentes. El virus bovino crece peor en el intestino humano, por lo que la titulación agregada necesaria para inmunizar a un niño es mayor. Además, las cepas vacunales raramente se eliminan con las heces y es preciso administrar tres dosis orales espaciadas en al menos un mes.

A pesar de tales diferencias, ambas vacunas han demostrado un impresionante perfil de eficacia. Las pequeñas diferencias observadas en cuanto a la eficacia frente a la enfermedad grave por rotavirus (el 85% para Rotarix y el 98% para Rotateq) podrían ser atribuibles a las distintas clasificaciones de gravedad de la enfermedad y a diferencias en las poblaciones estudiadas. GlaxoSmithKline llevó a cabo sus ensayos fundamentalmente en lactantes de familias latinoamericanas con ingresos bajos y medios, en tanto que la vacuna de Merck se sometió a prueba en los Estados Unidos y en Finlandia. Un hallazgo especialmente emocionante y de gran importancia para la salud pública (y para la carga económica asociada a la enfermedad) es la magnitud de la reducción de las

Por cortesía de Charles D. Humphrey, de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades, Atlanta.

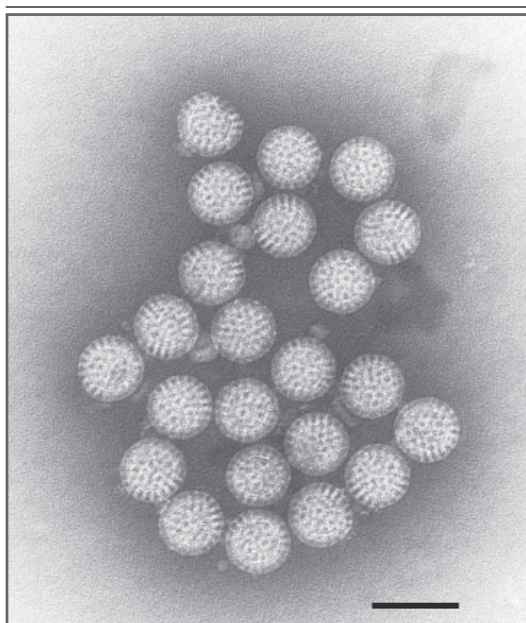


Figura 1. Microfotografía electrónica con tinción negativa del rotavirus A.

El virus mide entre 70 y 75 nm de diámetro y tiene tres capas proteínicas, dos de las cuales son visibles, característica típica del rotavirus. Esta muestra se tiñó con wolfrato de metilamina al 2%. La barra representa 100 nm.

hospitalizaciones por diarrea de cualquier causa, una disminución mayor de la esperada en vista del número de casos diagnosticados de infección por rotavirus. En Latinoamérica, la vacunación con Rotarix redujo las hospitalizaciones por diarrea entre los niños menores de un año en un 42% y, en los Estados Unidos y Finlandia, la vacunación con Rotateq hizo que disminuyeran las hospitalizaciones en un 63% durante el primer año de vida. Estos estudios, en los que se identifica la fracción de casos de diarrea que son atribuibles al rotavirus, indican que el número de casos graves de diarrea que originan un ingreso hospitalario debidos al rotavirus es, probablemente, mayor de lo que se había calculado en estudios anteriores. En los países latinoamericanos, la disminución del 42% en las hospitalizaciones podría predecir una reducción similar de la mortalidad, que tal vez se pueda traducir de forma directa en una mayor supervivencia infantil. En los Estados Unidos, Rotateq redujo el número de días de absentismo laboral a causa del rotavirus en casi un 87%, un beneficio muy bien venido y con claras implicaciones económicas para las familias.^{7,8}

Pero hay algo que quizá sea aún más importan-

te: el hecho de que dos vacunas hayan demostrado un perfil de seguridad tranquilizador, sobre todo con respecto a la invaginación intestinal. En cada uno de los ensayos se incluyó y se vigiló a más de 60.000 lactantes, cifra que los convierte en los ensayos de mayor tamaño realizados para la evaluación de seguridad de una vacuna antes de su autorización. Por suerte, en ninguno de los dos estudios se identificó una diferencia significativa entre la vacuna y el placebo en cuanto al riesgo de invaginación intestinal, lo cual parece indicar que el problema de la invaginación intestinal puede haber sido una característica de RotaShield y no un problema intrínseco de todas las vacunas antirotavirus orales de virus vivos. Sin embargo, las observaciones epidemiológicas indican que la invaginación intestinal natural no afecta a los lactantes en sus primeros tres meses de vida y que los lactantes vacunados con RotaShield que tenían menos de tres meses de edad presentaban un riesgo sustancialmente menor de invaginación intestinal (aproximadamente 1 de cada 30.000) que los que superaban dicha edad (<1 de cada 8000).⁹ Dado que la primera dosis de las dos nuevas vacunas se administró a los lactantes cuando tenían menos de tres meses, la ausencia de un mayor riesgo de invaginación intestinal podría deberse a que dichas vacunas se estudiaron en edades más seguras. Ambos ensayos dejan sin respuesta la cuestión de si alguna de estas vacunas podría causar invaginación intestinal en caso de administrarse a lactantes de más edad o a un mayor número de lactantes. En vista del terrible legado de RotaShield y de la inquietud entre la población general y los médicos en torno a la invaginación intestinal, una vez autorizadas las vacunas debería instaurarse un sistema eficaz de vigilancia para evaluar esta rara complicación. Será necesario inmunizar a cientos de miles de niños antes de darles el visto bueno definitivo a estas vacunas.

Cuando las vacunas se autoricen y se usen en Europa, Estados Unidos y otros muchos países, el interés mundial se centrará en su efecto sobre la reducción del número de consultas clínicas y de hospitalizaciones, así como sobre los costes económicos, en el caso de los países industrializados, y en las hospitalizaciones por diarrea y la mortalidad infantil en el caso de los países en desarrollo.¹⁰ No obstante, es necesario encarar diversas cuestiones antes de que las vacunas antirotavirus alcancen su pleno potencial. En el mundo desarrollado, para que el efecto de esta vacuna sea

apreciable, habrá que abordar asuntos relacionados con el precio, la aceptabilidad, la concienciación del público y el temor a la invaginación intestinal. La cuestión clave para la comunidad mundial consistirá en determinar si estas vacunas funcionan igual de bien en los niños más pobres de los países en desarrollo. Las vacunas orales de virus vivos deben replicarse y procesarse en el intestino del niño para ser capaces de inducir una buena respuesta inmunitaria y conferir protección. La replicación depende en gran medida de la dosis de vacuna administrada y de factores ligados al huésped que podrían neutralizar al virus, tales como los anticuerpos de la madre, la lactancia materna, la presencia de bacterias o virus que puedan interferir y la desnutrición. Además, aunque ambas vacunas protegían frente a todo el espectro de serotipos circulantes en la población del ensayo, Rotarix fue menos eficaz contra las cepas G2 y está por ver cómo actuarán las vacunas en aquellas situaciones en las que los serotipos más prevalentes no estén incluidos en la vacuna. Las dos vacunas tendrán que demostrar su eficacia en el difícil entorno de los países en desarrollo si queremos lograr nuestro objetivo de reducir al máximo la mortalidad mundial a causa de la diarrea. Por fortuna, los ensayos sobre Rotarix han empezado ya en Sudáfrica y comenzarán en breve en Malawi y Bangladesh. En su informe sobre Rota-teq, los investigadores mencionan la necesidad de que Merck lleve a cabo ensayos similares en los países en desarrollo, pero no se han anunciado planes definitivos.

Anticipándose a los resultados de estos ensayos, la Alianza mundial para las vacunas y la inmunización, la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Bill y Melinda Gates están fomentando y apoyando la introducción acelerada de las vacunas antirrotavirus en los países más pobres del mundo, en los que la infección por rotavirus sigue siendo una enfermedad mortal. Una vez se pueda determinar la eficacia de estas vacunas en dichas poblaciones, los mecanismos para financiar la introducción de las vacunas, garantizar un suministro sostenido y asequible de las mismas y acelerar su introducción en los programas sistemáticos de inmunización deberían convertirse en una prioridad mundial. Los dos informes del

Journal documentan estos ensayos de gran tamaño, previos a la autorización, efectuados a fin de demostrar tanto la seguridad como la eficacia de estas nuevas vacunas contra la diarrea, la segunda enfermedad más frecuente en los niños. Cuando las vacunas se autoricen y se usen en los Estados Unidos y en Europa, es de esperar que veamos una importante reducción de las hospitalizaciones invernales, de las visitas a los médicos y a las clínicas y del absentismo laboral de los padres a causa de la diarrea infantil. Con la introducción satisfactoria de las vacunas antirrotavirus en los países industrializados, la comunidad sanitaria mundial tendrá que hacerse cargo de acelerar la disponibilidad de estas vacunas que salvan tantas vidas a precios asequibles para los países en desarrollo. Tras una larga espera, la hora de la vacuna antirrotavirus podría por fin haber llegado.

Las opiniones expresadas en este artículo son las de sus autores y no representan necesariamente las opiniones de los Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades).

No se ha comunicado ningún posible conflicto de intereses relevante para el presente artículo.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (EE.UU.).

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
3. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110:e67.
4. Weijer C. The future of research into rotavirus vaccine. *BMJ* 2000;321:525-6.
5. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
6. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
7. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-6.
8. Lee BP, Azimi PH, Staat MA, et al. Nonmedical costs associated with rotavirus disease requiring hospitalization. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:984-8.
9. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S36-S43.
10. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S160-S166.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.