



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL  
DE ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Asociación entre la Vacuna Anti-rotavirus humana monovalente e  
Invaginación Intestinal en menores de un año en tres hospitales  
pediátricos del Distrito Federal, México, durante el periodo  
agosto 2007-julio 2008: Estudio de Casos y Controles.

Tesis que para obtener el Diploma como  
Especialista en Epidemiología  
Presenta

*Ilse María Julia Herbas Rocha*

Director:

Dr. Cesar Misael Gómez Altamirano

México, D. F. Agosto de 2008





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL  
DE ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Asociación entre la Vacuna Anti-rotavirus humana monovalente e  
Invaginación Intestinal en menores de un año en tres hospitales  
pediátricos del Distrito Federal, México, durante el periodo  
agosto 2007-julio 2008: Estudio de Casos y Controles.

Tesis que para obtener el Diploma como  
Especialista en Epidemiología  
Presenta

*Ilse María Julia Herbas Rocha*

Director:  
Dr. Cesar Misael Gómez Altamirano

Asesores:  
Dr. Rodrigo Guadalupe Ojeda Escoto  
Dr. Marcelino Esparza Aguilar

México, D. F. Agosto de 2008





## LIBERACION DE TESIS

---

**TÍTULO:** Asociación entre la Vacuna Anti-Rotavirus Humana Monovalente e Invaginación Intestinal en menores de un año en tres hospitales pediátricos del Distrito Federal, México, durante el periodo Agosto 2007-Julio 2008: Estudio de Casos y Controles.

**ALUMNA:** Ilse Maria Julia Herbas Rocha.

**DIRECTOR:** Dr. César Misael Gómez Altamirano, Director del Programa Vacunación Universal. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. SSA.

**ASESORES:** Dr. Rodrigo Guadalupe Ojeda Escoto, Médico Especialista en Epidemiología.  
Dr. Marcelino Esparza Aguilar, Médico Especialista en Epidemiología.

**LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA**

**DR. MARTÍN ARTURO REVUELTA  
HERRERA**

Coordinador Académico de la  
Residencia en epidemiología.  
DGAE/SSA

**DR. CESAR MISAEL GOMEZ  
ALTAMIRANO**

Director del Programa de Vacunación  
Universal  
CeNSIA/SSA.

México, D.F., Agosto de 2008

## RESUMEN

**TÍTULO:** Asociación entre la vacuna anti-rotavirus humana monovalente e invaginación intestinal en menores de un año en tres hospitales pediátricos del Distrito Federal, México, durante el periodo agosto 2007-julio 2008: Estudio de casos y controles.

**ALUMNA:** Ilse María Julia Herbas Rocha.

**DIRECTOR:** Dr. César Misael Gómez Altamirano, Director del Programa Nacional de Vacunación. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, SSA.

### RESUMEN FINAL DE LA TESIS

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre la aplicación de la vacuna anti-rotavirus humana monovalente e invaginación intestinal en niños menores de un año en tres Hospitales Pediátricos del Distrito Federal durante el periodo agosto 2007-julio 2008. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio multicéntrico observacional, analítico de serie de casos y casos y controles para determinar la asociación entre la aplicación de la vacuna anti-rotavirus humana monovalente en menores de un año y la invaginación intestinal. **Resultados:** Desde el 1º de Agosto de 2007 al 30 de Julio de 2008 se han identificado 124 casos de invaginación intestinal de los cuáles 75 (60,4 %) corresponden al género masculino y 49 (39,5 %) al género femenino. Fueron recolectados 96 controles, de los cuáles 49 (47,9%) corresponden al género masculino y 47 (48,9) % al género femenino. La muestra obtenida hasta el presente análisis nos permitió realizar 24 pareamientos con cuatro controles por cada caso. El 37% (46) de los casos recibió la primera dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente y el 19,35% (24) recibió la segunda dosis. El 90,6% de los controles recibió la primera dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente y el 72,92% recibió la segunda dosis observando un incremento de la cobertura de vacunación. Respecto a la primer dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente, el 4,84% (6) de los casos de invaginación intestinal confirmada iniciaron la patología dentro de los siete días posteriores y 8,87% (11) de los casos de invaginación intestinal confirmada iniciaron la patología dentro de los 21 días post-vacunación. Con relación a la segunda dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente el 2,42% (3) de los casos de invaginación intestinal confirmada iniciaron la patología dentro los siete días posteriores y el 8,06% (10) casos iniciaron la patología dentro del periodo de 21 días después de recibir dicha vacuna. Respecto a la primera dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente el 1% (1) de los controles se encontraron en la ventana de riesgo hipotética de 7 días y el 3,13% (3) de los controles en la ventana de riesgo hipotética de 21 días cuando sus casos correspondientes iniciaron el padecimiento. Con relación a la segunda dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente, el 5 % (5) de los controles se encontraron en la ventana de riesgo hipotética de 7 días y el 13% (12) de los controles en la ventana de riesgo hipotética de 21 días cuando sus casos correspondientes iniciaron la sintomatología. El riesgo de que un menor presente invaginación intestinal en el periodo de ventana de 7 días es de 2.75 veces que aquellos que no la recibieron, sin embargo esto no es estadísticamente significativo debido a que se tiene un IC 95% de 0.25-30.72;  $p=0.41$ . El riesgo de presentar invaginación intestinal en el periodo de ventana de 21 días es de 1.63 veces que aquellos que no recibieron la vacuna, IC 95% 0.10-26.65;  $p=0.41$ . Cabe mencionar que el poder del estudio con este análisis preliminar es de 0,042. **Conclusiones:** Con los resultados preliminares del estudio podemos decir que la vacuna antirrotavirus humana monovalente demostró ser segura con respecto al riesgo de invaginación intestinal. La introducción de estas vacunas deberá acompañarse de sistemas de vigilancia centinela tanto para monitorizar la incidencia de invaginación intestinal u otros efectos adversos y su impacto en la disminución de enfermedad. La disponibilidad de estas vacunas hace que la gastroenteritis por rotavirus pueda ser considerada como la enfermedad prevenible por vacunación más frecuente entre los niños.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Diego y María Fernanda**

Por ser la luz de mi vida

### **A Mauricio**

Por compartir 12 años de nuestras vidas juntos

### **A mi mamá,**

Que por su ejemplo y dedicación me ha enseñado el camino del éxito y a saber sortear los obstáculos que se presentan día con día, Gracias.

### **A mis hermanos Juan Carlos, María del Carmen y Mauricio.**

Por el amor que siempre me brindaron

### **A la Dr Misael Gómez Altamirano.**

Por todo el apoyo que me brindo durante mi estancia en la dirección.

### **A mis Tutores Dres. Rodrigo y Marcelino**

Gracias por su tiempo, conocimientos y dedicación.

### **A la Dirección General de Epidemiología, Directores, Coordinadores y Profesores:**

Por haber sido parte importante en mi desarrollo profesional y personal; por compartir sus conocimientos y su experiencia, gracias.

### **A mis amigos y compañeros:**

Janet, Joel, Iván. Nereida, Cristian, Alejandro y Ricardo

# Índice

I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. MARCO CONCEPTUAL.....	11
III. ANTECEDENTES.....	11
<u>3.1 ROTAVIRUS</u> .....	11
Epidemiología de la enfermedad .....	11
Distribución.....	12
AGENTE ETIOLÓGICO .....	13
Historia y situación taxonómica .....	13
Características generales.....	14
Características estructurales.....	14
Estructura del genoma .....	14
Proteínas estructurales .....	15
Proteínas no estructurales.....	15
Características fisicoquímicas.....	16
Clasificación y distribución global de cepas de rotavirus.....	16
Vías de transmisión .....	18
Ciclo replicativo de rotavirus.....	20
Adsorción, penetración y decapsidación .....	20
Transcripción y replicación .....	22
Morfogénesis y liberación de las partículas víricas .....	23
Inmunidad .....	24
Infección natural y protección clínica .....	26
Inmunidad mediada por anticuerpos y protección.....	27
Inmunidad mediada por células y protección.....	29
ASPECTOS CLINICOS .....	32
Fisiopatología de la infección por rotavirus .....	32
Periodo de incubación .....	35
Características clínicas .....	35
Complicaciones .....	36
Diagnóstico .....	36

Diagnóstico diferencial .....	38
Tratamiento .....	38
<b>MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL .....</b>	<b>39</b>
Medidas Generales .....	39
<u><b>3.2 VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS .....</b></u>	<u><b>39</b></u>
Estrategia Jenneriana y vacunas monovalentes de origen animal .....	39
Estrategia Jenneriana modificada y vacunas polivalentes-recombinantes de origen animal.....	41
Experiencia con Rotashield®.....	43
Experiencia con Rotateq® .....	43
Vacunas monovalentes de origen humano.....	44
Experiencia con Rotarix® .....	45
Otras estrategias de vacunas anti-rotavirus.....	48
<u><b>3.3 INVAGINACIÓN INTESTINAL .....</b></u>	<u><b>49</b></u>
<b>IV. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL ROTAVIRUS EN MÉXICO .....</b>	<b>51</b>
Definiciones operacionales.....	52
Caso sospechoso .....	52
Caso probable.....	52
Caso confirmado .....	52
Brote .....	52
<b>V. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD</b>	
<b>DIARREICA AGUDA EN MÉXICO .....</b>	<b>53</b>
<b>VI. Planteamiento del problema .....</b>	<b>65</b>
<b>VII. Justificación .....</b>	<b>67</b>
<b>VIII. Objetivos.....</b>	<b>68</b>
<b>IX. Hipótesis .....</b>	<b>69</b>
<b>X. Metodología .....</b>	<b>70</b>
Tipo y diseño de estudio .....	70
Proceso de Consentimiento.....	71
Definición de universo .....	71



<b>Criterio de selección de hospitales participantes .....</b>	<b>71</b>
<b>Definición de caso .....</b>	<b>71</b>
<b>Nivel 1 de evidencia o caso "definitivo" .....</b>	<b>72</b>
<b>Criterios de inclusión: caso .....</b>	<b>72</b>
<b>Criterios de exclusión: caso .....</b>	<b>72</b>
<b>Criterios de inclusión: control .....</b>	<b>72</b>
<b>Criterios de exclusión: control .....</b>	<b>72</b>
<b>Diseño muestral .....</b>	<b>72</b>
<b>Definición de Variables .....</b>	<b>73</b>
<b>Operacionalización de variables.....</b>	<b>73</b>
<b>Análisis Estadístico .....</b>	<b>74</b>
<b>XI. Consideraciones éticas.....</b>	<b>75</b>
<b>XII. Resultados .....</b>	<b>76</b>
<b>XIII. Discusión .....</b>	<b>81</b>
<b>XIV. Conclusiones .....</b>	<b>82</b>
<b>XV. Recomendaciones .....</b>	<b>83</b>
<b>XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>XVII. ANEXOS .....</b>	<b>95</b>
<b>XVIII. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>109</b>

## I. INTRODUCCIÓN

En una perspectiva mundial, rotavirus es el principal agente etiológico de gastroenteritis y deshidratación grave en niños menores de dos años de edad. Este virus infecta prácticamente a todos los niños en los primeros cinco años de vida, estimándose que 600,000 de ellos mueren cada año por esta causa, principalmente en países en vías de desarrollo<sup>1-2</sup>. En naciones industrializadas, esta enfermedad es causa de numerosas consultas y hospitalizaciones con un alto costo sanitario y social.

Basado en parte sobre la enorme carga de la enfermedad y asociada a los costos, en agosto de 1998, fue aceptada en los Estados Unidos la vacuna oral tetravalente rhesus contra rotavirus, de buena eficacia (RRV-TV, Rotashield® Wyeth Lederle Vaccines, U.S.A.) y en marzo de 1999 fue recomendada para el uso rutinario en niños sanos.<sup>3-4</sup> Sin embargo, en octubre de 1999, la vacuna fue retirada debido a una asociación de invaginación intestinal de aproximadamente 5 de cada 10.000 vacunados identificada después de su aplicación.<sup>5</sup>

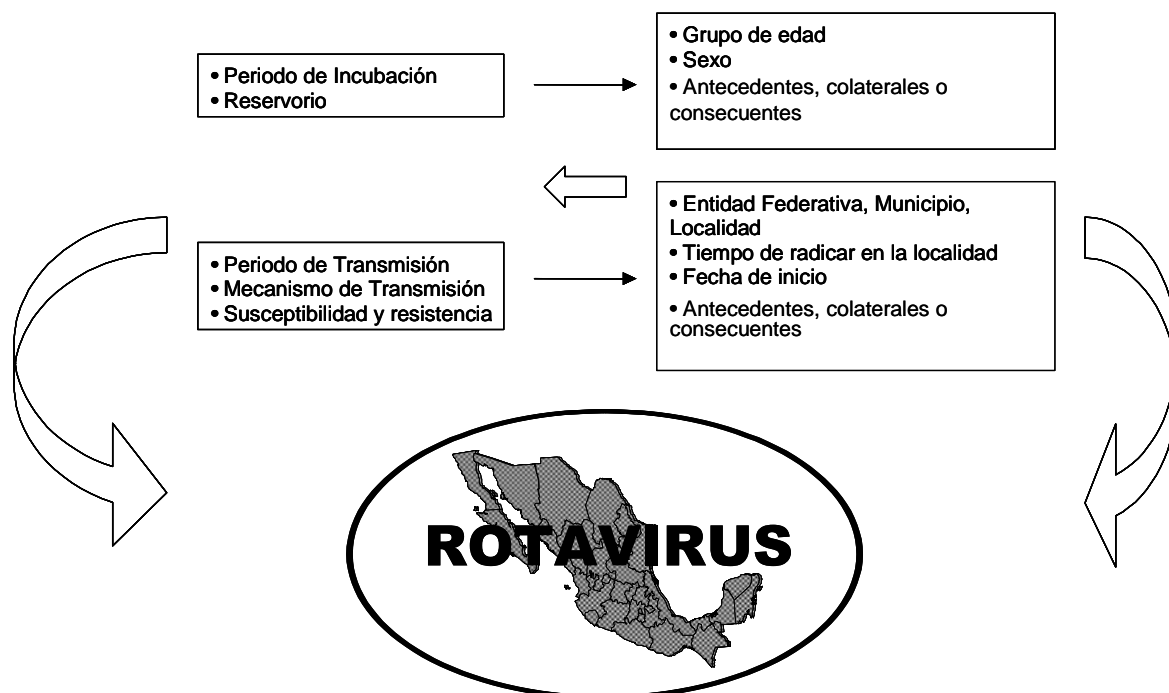
En 2006, se autorizaron dos nuevas vacunas vivas atenuadas orales contra rotavirus: la vacuna antirrotavírica humana monovalente (Rotarix™) y la vacuna antirrotavírica reagrupada bovino-humana pentavalente (RotaTeq™). Ambas vacunas han presentado muy buenos perfiles de seguridad y eficacia en estudios clínicos a gran escala llevados a cabo en países occidentales industrializados y América Latina. Tras un seguimiento riguroso no se ha observado un aumento del riesgo de invaginación intestinal en los grupos tratados con una u otra vacuna.<sup>6</sup>

Las vacunas antirrotavíricas actuales se consideran equivalentes en cuanto a seguridad y eficacia, pero difieren respecto de la composición antigénica y el calendario de vacunación. Por lo general, proporcionan una protección del 90%-100% frente a la enfermedad grave por rotavirus y del 74%-85% frente a la diarrea por rotavirus de cualquier grado, según la pauta de administración y la población evaluada. Se ha comprobado que la protección contra enfermedad grave por rotavirus persiste con ambas vacunas durante el segundo año de seguimiento.

La vigilancia y el seguimiento de los casos de infección por rotavirus, son esenciales para evaluar las necesidades de vacunación y su efecto en la reducción de la carga de morbilidad. Como las vacunas antirrotavirus se introducen en los programas de vacunación, es una alta prioridad llevar a cabo una amplia vigilancia de seguridad poscomercialización para detectar una posible invaginación intestinal asociada a la vacuna en el grupo de edad afectado.

Independientemente del plan de aplicación de la vacunación contra rotavirus, una estrategia coordinada de prevención y tratamiento de las enfermedades diarreicas infantiles obligará a mejorar las condiciones de higiene y saneamiento, así como a sensibilizar sobre las terapias de rehidratación oral, y otros tratamientos eficaces recomendados por la OMS.

## II. MARCO CONCEPTUAL



## III. ANTECEDENTES

### 3.1 ROTAVIRUS

#### **Epidemiología de la enfermedad**

Rotavirus es la principal causa de trastornos diarreicos y muerte en los lactantes y niños pequeños.<sup>7</sup> Entre 1986 y 2000 el rotavirus causó anualmente en todo el mundo 111 millones de episodios de diarrea infantil que requerían sólo cuidados en el hogar, 25 millones de consultas, dos millones de hospitalizaciones y un promedio de 440 mil muertes (Figura 1). Es decir que a los 5 años de edad, casi todos los niños habrán experimentado un episodio de diarrea por rotavirus: uno de cada cinco niños necesitó una consulta médica; uno de cada 65 de ellos requirió hospitalizarse y aproximadamente uno de cada 293 murió. Un estudio más reciente estima que para el período de 2000 a 2004 hubo un incremento de las muertes de niños por rotavirus, que ascendieron a más de 600 mil a nivel global.

En América Latina se estima que 10 millones de niños sufren esta enfermedad todos los años, lo que resulta en dos millones de consultas.

De ellos, 75 mil son hospitalizados y 15 mil mueren.<sup>8</sup> Casi medio millón de niños que mueren anualmente por infección de rotavirus se encuentran en países en desarrollo. La tasa de mortalidad es muy alta en esos países, debido a una combinación de factores como acceso limitado a servicios de salud (terapia de rehidratación) y un mayor predominio de la desnutrición.

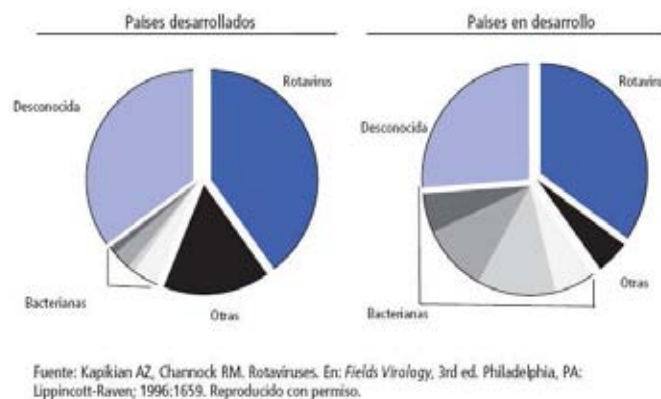
**Figura 1. Carga Global de la enfermedad por rotavirus 1986-2000**



### Distribución

La distribución de esta virosis es universal. La incidencia de diarrea por rotavirus es similar en los países desarrollados y en desarrollo, donde aproximadamente un tercio de las gastroenteritis severas son atribuibles al rotavirus (Figura 2). Las mejoras ambientales de la calidad del agua o de los alimentos tienen pocas probabilidades de cambiar la incidencia de la infección.

**Figura 2. Causas de Gastroenteritis severas en niños**



En países de clima templado las infecciones predominan en invierno, mientras que en los países tropicales los casos suelen ocurrir durante todo el año, aunque pueden

registrarse picos más altos en invierno. Por lo tanto, un niño que nazca en un país de clima templado, después de la estación de invierno, no estará expuesto al virus hasta el siguiente año, en tanto que un niño que nazca en un país tropical estará expuesto al virus durante todo el año. Es por esto que el promedio de edad de las infecciones es más bajo en los países de clima tropical, donde los niños se enferman en su primer año de vida, en comparación con el promedio de aquellos que viven en países de clima templado, quienes suelen infectarse entre los dos y tres años de edad.<sup>9</sup>

## **AGENTE ETIOLOGICO**

### **Historia y situación taxonómica**

Los rotavirus en humanos fueron inicialmente descritos en 1973 por Ruth Bishop y colaboradores en Australia, quienes encontraron la presencia de partículas virales al observar al microscopio electrónico biopsias de intestino delgado de niños que tenían diarrea severa de origen no bacteriano.<sup>10</sup>

No obstante diez años antes, en 1963, se habían encontrado en la mucosa intestinal de ratones con diarrea unos virus con una morfología similar. El virus aislado de los ratones fue llamado virus de la diarrea epizoótica de ratones lactantes<sup>11</sup>.

En ese mismo año, Malherbe y Harwin (1963) aislaron partículas víricas a partir del tejido rectal de un mono 'vervet' sano. El virus fue llamado SA, del inglés "simian agent". Este aislado pudo ser propagado en una línea celular procedente de la misma especie de simio. Pocos años después Mebus y colaboradores demostraron la presencia de otro virus de tamaño y morfología similares a los descritos anteriormente en heces de terneros con diarrea<sup>12</sup>. El virus aislado por Mebus también pudo ser propagado en células fetales bovinas. Finalmente, en 1979, Mathews estableció el género rotavirus e incorporó este nuevo género a la familia Reoviridae.

### **Características generales**

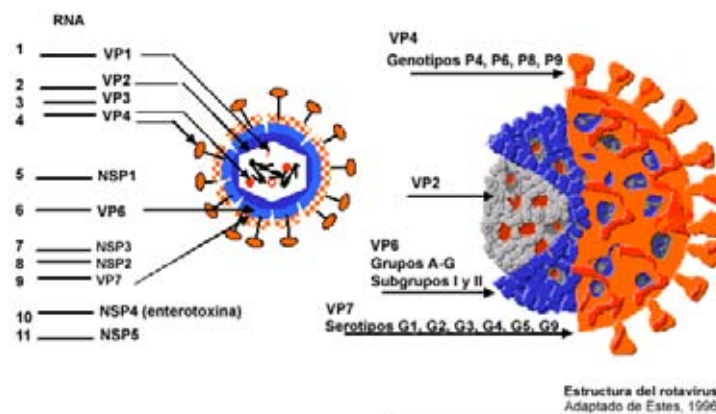
El género rotavirus pertenece a la familia de virus Reoviridae. La partícula viral en forma de icosaedro, sin cubierta, tiene 70 nm de diámetro, y está compuesta por tres capas proteicas concéntricas (cápsides) alrededor del genoma. La estructura de capa triple posee subunidades de la cápside (capsómeros) 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.<sup>13</sup>

## Características estructurales

### Estructura del genoma

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.<sup>14</sup>

Figura 3. Asignación de las proteínas codificadas por el genoma del rotavirus



La imagen muestra el fragmento genético que codifica para cada una de las proteínas y la ubicación en el virión de las proteínas estructurales de rotavirus. (Figura reproducida de E. Mossel, M. Estes y F. Ramig, <http://www.iah.bbsrc.ac.uk>).

### Proteínas estructurales

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, 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.

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.<sup>15</sup>

### Proteínas no estructurales

Han sido identificadas seis proteínas no estructurales (NSPI-6) y están codificadas por los genes 5, 7, 8, 10 y 11 respectivamente. 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.<sup>15</sup>

Las principales características de las proteínas de rotavirus se encuentran resumidas en la tabla 1.

**Tabla 1. Proteínas codificadas por el genoma del rotavirus**

Segmento Genómico	Producto Proteico	Localización	Características y Función
1	VP1	Core	RNA polimerasa, unión a VP3
2	VP2	Core	Unión al ds RNA, requerida para la actividad replicasa de VP1
3	VP3	Core	Guaniltransferasa, metiltransferasa, unión a ssRNA, unión con VP1
4	VP4	Cápside externa	potenciación, infectividad por proteasa,
5	NSP1	No estructural	Básica, anillo de zinc, unión al ss RNA
6	VP6	Cápside interna	Hidrofóbica antígeno de subgrupo
7	NSP3	No estructural	Inhibe traducción del huesped
8	NSP2	No estructural	Básica, oligomérica,
9	VP7	Cápside estructural	Glicoproteína integrada en la membrana del RER, antígeno neutralizante, induce protección.
10	NSP4	No estructural	Glicoproteína transmembrana del RER, participa en morfogénesis, enterotoxina, induce protección
11	NSP5	No estructural	Básica, interacción con NSP2 y NSP6
	NSP6	No estructural	Interacción con NSP5, presente en viroplasmos y en la mayoría de las cepas

### Características fisicoquímicas

Las partículas de rotavirus son relativamente estables. Las partículas virales son funcionales en un rango de pH de 3 a 9, y el virus es estable por meses a 4°C, y aún a 20°C cuando se mantiene en 1.5mM de calcio<sup>16</sup>. La partícula completa mantiene su integridad y su infectividad cuando es tratada con solventes orgánicos tales como éter, cloroformo o freón, lo que refleja la ausencia de lípidos en su estructura. Los rotavirus



pierden su infectividad al ser tratados con desinfectantes tales como formalina, cloro, betapropiolactona y etanol al 95%, debido a la pérdida de la capa externa.<sup>17-18</sup>

### **Clasificación y distribución global de cepas de rotavirus**

Las principales propiedades antigénicas de los rotavirus (grupo, subgrupo y serotipo) están determinadas por las proteínas virales.

Ambas especificaciones de grupo y subgrupo están relacionadas principalmente por la proteína más importante de la cápside media VP6, la cual es también blanco de pruebas diagnósticas comunes.

Han sido identificados siete grupos principales de rotavirus, denominados A-G. Sin embargo, solo los grupos A, B y C han sido aislados tanto en humanos como en animales, mientras que los grupos D, E, F y G han sido aislados únicamente de animales<sup>19</sup>. No obstante, los rotavirus del grupo A son los causantes de la mayoría de las infecciones por rotavirus en humanos.

Los rotavirus del grupo A se asocian típicamente a diarrea en niños y animales jóvenes. El serogrupo B ha producido epidemias anuales de diarrea grave en adultos en China<sup>20</sup> y en la India<sup>21</sup>, y brotes de diarrea en recién nacidos en China<sup>22</sup>. Rotavirus pertenecientes al grupo C se han detectado en casos esporádicos de niños con diarrea<sup>23</sup>.

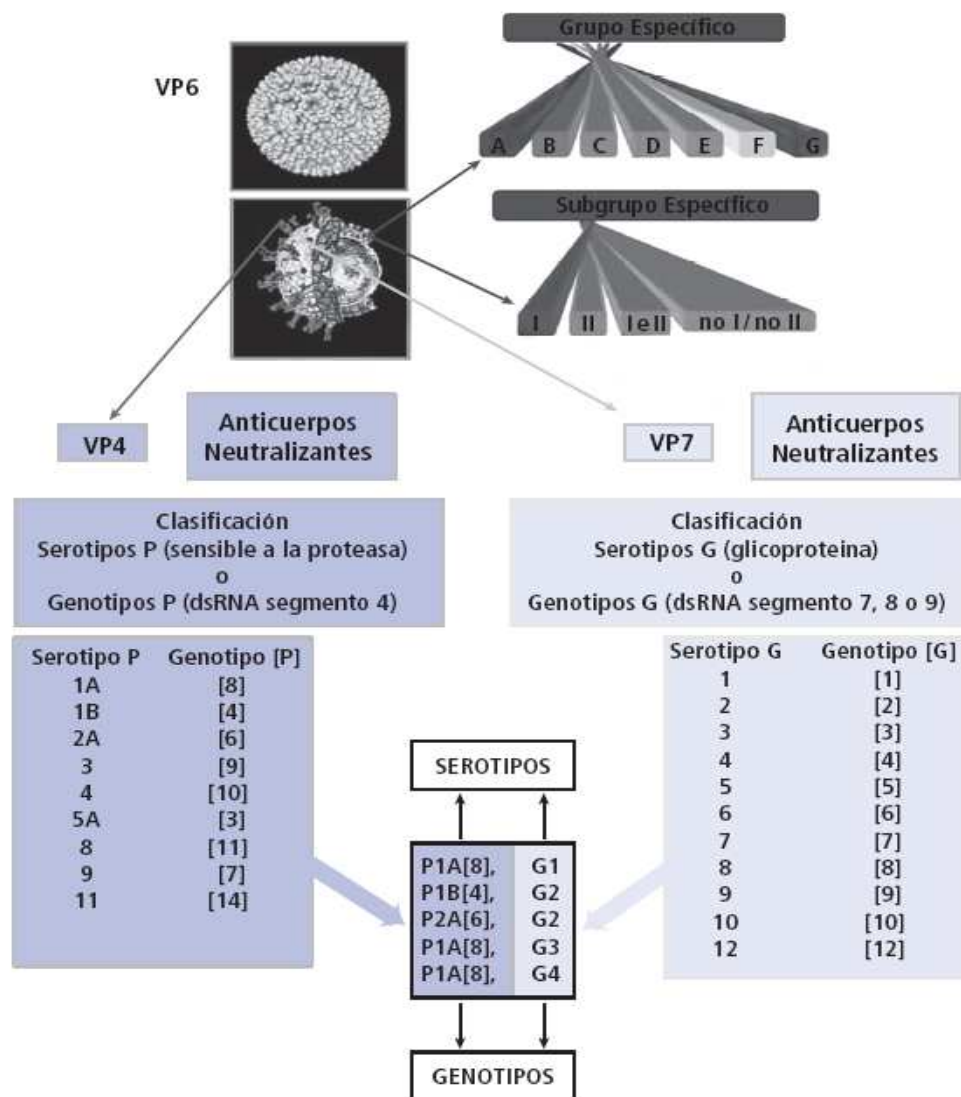
Dentro del grupo A pueden ser identificados dos subgrupos, I y II, determinados por anticuerpos monoclonales<sup>24</sup>. La mayoría de las cepas pertenecen ya sea al subgrupo I ó al II, aunque algunas aisladas llevan epitopes de ambos subgrupos I y II, y unas pocas no pertenecen a ningún subgrupo. El Subgrupo II es más frecuente en las cepas humanas<sup>25</sup>, el Subgrupo I es más frecuente en las cepas de origen animal<sup>26</sup>

La clasificación de rotavirus de acuerdo con el serotipo está basada en especificaciones antigénicas, tanto de VP7 (tipo G), como de VP4 (tipo P)<sup>27</sup>. Tanto la proteína VP7 como la VP4 inducen anticuerpos neutralizantes y pueden estar involucradas en la inmunidad protectora y, como tal, ser objetivos importantes para el desarrollo de las vacunas. Existen 15 serotipos G y 11 serotipos P, con subtipos en cuatro de ellos y han sido descritos 21 genotipos P. Los genotipos P son denominados por un número en paréntesis cuadrados. La mayoría de los serotipos son compartidos por humanos y animales. En humanos han sido detectados 10 serotipos G (G1, G2,

G3, G4, G5, G6, G8, G9, G] 0 y G12) y nueve serotipos P (P1A, P1B, P2A, P3A, P31B, P4, P5A, P8 y P11).

Teóricamente, una enorme variedad de cepas diferentes de rotavirus podrían resultar de varias combinaciones de los serotipos/genotipos G y P que infectan a los humanos. Sin embargo, solo cuatro cepas comunes predominan globalmente; a saber: G1P(8), G4P(8), G2P(4) y G3P(8), y la mayoría de las infecciones son atribuibles a la G1P(8). Además de estas cuatro, se han descrito otras con el serotipo G5, G8 y G9. El serotipo G9 podrá ser considerado el quinto serotipo de importancia mundial.

**Figura 4. Clasificación de cepas de rotavirus.**



Fuente: Adaptación de la presentación "Diagnóstico de laboratorio y epidemiología molecular de los rotavirus en las Américas". Leite JPG, Departamento de Virología, Fiocruz, Ministerio de Salud, Brasil. Presentado durante el Taller Internacional de Vigilancia del Rotavirus. Río de Janeiro, 12 al 16 de diciembre de 2005.

### **Vías de transmisión**

Los rotavirus se transmiten por la vía fecal-oral, las heces suelen contener 100 billones de partículas virales por mililitro y la dosis infecciosa es de 10.000 a 10 millones de partículas virales. El virus es transmisible durante la fase aguda y más tarde, mientras persiste la excreción y diseminación del virus. Generalmente deja de detectarse a los 8 días después de la infección aunque, en pacientes inmunodeprimidos, la excreción se ha notificado incluso pasados los 30 días.

Se ha especulado sobre su transmisión respiratoria pero las evidencias son circunstanciales. Se encuentra poco documentada la infección en niños que no han estado en contacto con otros niños infectados. Se especula que el contagio pudiere provenir de infecciones subclínicas que cursan los individuos que rodean el neonato. En cambio está bien documentado la liberación de rotavirus del tracto intestinal de un individuo infectado antes de manifestar la diarrea e incluso una vez que la diarrea ha cesado<sup>28</sup>.

Su resistencia a la inactivación física mostrada en experimentos con rotavirus humanos y animales frente a diferentes temperaturas puede ser una de las causas de su eficiente transmisión.<sup>29</sup>

Otras observaciones que sugieren la contaminación ambiental como fuente de infección son la persistencia de infecciones en guarderías y la alta frecuencia de infecciones nosocomiales de rotavirus. También su habilidad en retener su infectividad una vez desecado en superficies bajo diferentes condiciones puede contribuir a su transmisión.<sup>30</sup> Por el contrario una humedad relativamente alta (superior al 80%) resulta en una rápida pérdida de infectividad en rotavirus humanos. Una desinfección efectiva del material contaminado y una cuidadosa limpieza de las manos constituye una de las más importantes medidas para evitar la transmisión de la infección por rotavirus.<sup>31</sup> La detección de rotavirus en agua potabilizada para el consumo humano<sup>32</sup> o brotes epidémicos originados por consumo de agua contaminada. También se ha especulado sobre el papel de los animales como fuente de rotavirus infecciosos para humanos.

El hecho que cierto rotavirus animales compartan antígenos de neutralización con rotavirus humanos y que ciertos rotavirus animales hayan infectado humanos de forma natural ó que hayan intercambiado material genético con rotavirus humanos refuerza esta hipótesis.<sup>33</sup> De todas maneras este tipo de transmisión interespecie parece ser muy rara en la mayor parte del mundo aunque la cepa humana-bovina reassortant 1321 ó una humana porcina reassortant parecen ser endémicas en áreas como India y Brasil.<sup>34</sup>

### **Ciclo replicativo de rotavirus**

La replicación de rotavirus ha sido estudiada principalmente en cultivos de células MA104.<sup>35</sup> En esta línea celular el ciclo replicativo de rotavirus es relativamente rápido, de forma que se observa un máximo de producción vírica de 10 a 12 horas post-infección si las células son cultivadas a 37° C, o a las 18 horas si el cultivo celular se realiza a 33° C.

Las características generales del ciclo replicativo de rotavirus en células MA104 se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. El cultivo de la mayoría de las cepas de rotavirus requiere la adición de proteasas al medio de cultivo. Las proteasas digieren la proteína VP4 de la cápside externa de rotavirus activando la infectividad del virus.
2. La replicación es totalmente citoplasmática.
3. Las células infectadas no poseen ningún enzima capaz de replicar el ARNbc que forma el genoma de rotavirus, de forma que el virus debe proporcionar los enzimas necesarios para la replicación.
4. El ARN transcrito es utilizado tanto para la producción de las proteínas virales tras su traducción en los ribosomas, como para la producción de la hebra negativa de ARN que formará el ARNbc. Una vez la hebra negativa de ARN es sintetizada se mantiene unida a la hebra positiva.
5. Los segmentos de ARNbc se sintetizan en el interior de las partículas subvirales. Tanto el ARNbc como los segmentos de ARN negativo no se encuentran libres en el citoplasma de las células infectadas.
6. Las partículas subvirales maduran mediante su internalización en el retículo endoplasmático. Durante este proceso las partículas adquieren las proteínas de la cápside externa.
7. Las partículas víricas son liberadas tras la lisis celular.

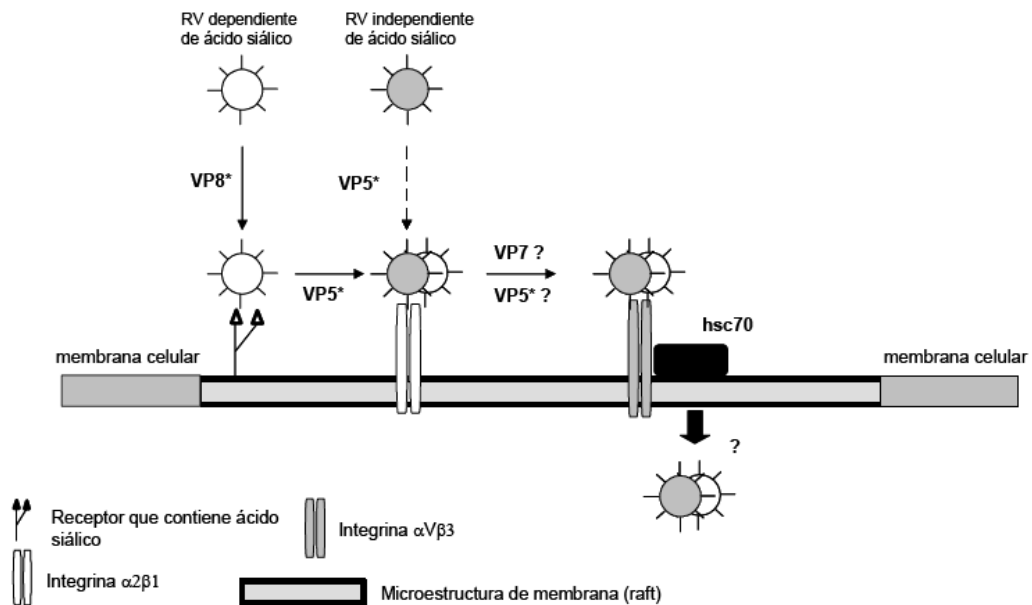
### **Adsorción, penetración y decapsidación**

El proceso de unión de rotavirus a la superficie celular es mediado por múltiples interacciones que varían según la cepa de rotavirus estudiada<sup>36</sup>. La figura 5 muestra un resumen de estas interacciones. Para un gran número de cepas aisladas de animales, una primera etapa de la adsorción vírica es mediada por la unión de la porción VP8\* de la proteína VP4 a ácido siálico.<sup>37</sup>

La mayoría de las cepas de rotavirus aisladas en humanos no requieren de la interacción con ácido siálico<sup>38</sup> en estas cepas la unión al gangliósido GM1 parece ser la implicada en esta primera etapa de la adsorción. En una segunda etapa de la adsorción para las cepas dependientes de unión a ácido siálico y en una primera o segunda etapa para las cepas que no dependen de esta unión, se han identificado interacciones proteína-proteína. La integrina  $\alpha 2\beta 1$  interaccionaría con la proteína VP4, mientras que la integrina  $\alpha 4\beta 1$  interaccionaría con la proteína VP7<sup>39</sup>. Una de las integrinas implicadas en el proceso de adsorción y entrada de rotavirus en las células infectadas es la integrina  $\alpha V\beta 3$ . El motivo de unión a esta integrina se encuentra en la proteína VP4 y estudios con anticuerpos monoclonales frente a esta integrina son capaces de bloquear la infectividad de rotavirus, aunque no su adsorción<sup>40</sup>. La proteína de choque térmico hsc70, que forma parte de la familia de las chaperonas hsp70, también se encuentra implicada en el proceso de adsorción e internalización vírica<sup>41</sup>. La entrada de rotavirus al interior celular puede ser inhibida incubando los rotavirus con esta chaperona, de forma que se bloquea la unión de las proteínas VP4 y VP7 a este receptor celular. Este bloqueo realizado con la proteína hsc70 inhibe la entrada del virus al interior celular, pero no la unión del virus a las células. Estudios bioquímicos que muestran la participación de glicoproteínas, glicolípidos, colesterol y otras proteínas e integrinas relacionadas con la adsorción y entrada del virus forman parte de microdominios lipídicos ("rafts") en la membrana celular. Se ha propuesto que son estas estructuras las que actuarían como receptores de rotavirus en las células, y no una única proteína.

La entrada de rotavirus al interior celular es un proceso sobre el que todavía no existe un claro consenso, ya que la entrada puede ocurrir tanto por endocitosis como por entrada directa del virus<sup>42-43-44</sup>. Tanto la proteína VP4 como la proteína VP7 poseen la capacidad de permeabilizar membranas, de forma que estas proteínas parecen estar directamente implicadas en la entrada del virus en la célula. Una vez las partículas víricas se encuentran en el citoplasma celular las proteínas de la cápside externa se pierden debido a la baja concentración de calcio, quedando de este modo libre las partículas parcialmente decapsidadas (VP1, VP2, VP3, VP6) con capacidad replicativa

**Figura 5. Representación esquemática de la adsorción y entrada de rotavirus**



**Figura 5.** Representación esquemática de la adsorción y entrada de rotavirus en la célula infectada. Las cepas dependientes de ácido siálico interaccionan en un primer paso con un receptor de membrana que contiene ácido siálico mediante un dominio localizado en la proteína VP8\* y posteriormente con la integrina  $\alpha 2\beta 1$ . Las cepas de rotavirus independientes de ácido siálico interaccionan directamente con la integrina  $\alpha 2\beta 1$  o previamente con el gangliósido GM1. Como muestra la imagen la integrina  $\alpha V\beta 3$  y la chaperona hsc70 también están implicadas en este proceso.

## **Transcripción y replicación**

La síntesis de los transcritos virales está mediada por el complejo transcripcional de rotavirus, ya que las células eucariotas no poseen ningún enzima capaz de sintetizar ARN a partir de un molde de ARN (ARN polimerasa ARN dependiente). Los primeros estudios realizados tanto "in vitro"<sup>45</sup> como "in vivo"<sup>46</sup> muestran que la actividad transcriptasa de rotavirus se encuentra en las partículas de doble capa. Una vez las partículas de doble capa (VP1, VP2, VP3, VP6) se encuentran en el citoplasma celular comienza el proceso de transcripción y replicación. Las actividades enzimáticas de la replicasa de rotavirus se han descrito mediante estudios de transcripción "in vitro". Las partículas de rotavirus poseen actividad transcriptasa, nucleótido fosfohidrolasa, guanililtransferasa, metilasa y poli(A)-polimerasa<sup>47</sup> La transcripción y replicación de rotavirus ocurre en unas estructuras subcelulares localizadas en el citoplasma de las células llamadas viroplasmos. Estas estructuras están formadas por las proteínas estructurales VP1, VP2, VP3 y VP6, por ARN vírico y por las proteínas estructurales NSP2 y NSP5 principalmente.

La transcripción en rotavirus es un proceso semiconservativo y todos los transcritos están compuestos por una hebra de ARN positivo completa sintetizada a partir de la hebra negativa del ARNbc. Los ARN mensajeros nacientes salen al exterior de las partículas de doble capa por los poros existentes en los ejes de simetría quintuple de las partículas subvéricas. Los mensajeros poseen la caperuza, que es incorporada por VP3 en 5', pero carecen de colas de poliadenina en su extremo 3'<sup>48</sup> Los transcritos de rotavirus, a pesar de carecer de las colas de poliadenina, son estabilizados en su extremo 3' mediante la unión de la proteína no estructural NSP3 a una secuencia de tan sólo cuatro nucleótidos<sup>49</sup>. Otras proteínas no estructurales de rotavirus tales como NSP2 y NSP5 son parte importante del complejo de polimerización del ARN viral.

La replicación del ARN vírico ocurre en la misma maquinaria replicativa que la transcripción, pero en este caso el ARNbc se forma a partir de la hebra positiva de ARN. La síntesis del ARNbc y el empaquetado del mismo en los nuevos viriones ocurren de forma prácticamente simultánea, de forma que no se ha aislado ARN negativo o de doble cadena de los citoplasmas de las células infectadas.

### **Morfogénesis y liberación de las partículas víricas**

El proceso de morfogénesis de rotavirus se caracteriza por la internalización de las partículas inmaduras en el retículo endoplasmático y por encontrarse envueltas transitoriamente.

Las partículas subvirales, que ya contienen el material genético y las proteínas del core (VP1, VP2 y VP3) y de la cápside intermedia (VP6), son dirigidas desde los viroplasmas al interior del retículo endoplasmático. Este proceso está mediado por la interacción de la proteína VP6 con la glicoproteína no estructural NSP4, que actúa como receptor de las partículas subvirales en el retículo endoplasmático<sup>50</sup>. Durante la entrada de las partículas al interior del retículo endoplasmático, éstas adquieren una envuelta lipídica que desaparece durante los siguientes procesos de la morfogénesis viral. La alta concentración de calcio presente en el interior del retículo endoplasmático es importante para el proceso de morfogénesis. Si el calcio es eliminado del interior del retículo el proceso de morfogénesis queda bloqueado en el punto en el que las partículas subvirales se encuentran envueltas<sup>51</sup>. El proceso de maduración requiere de la desaparición de la envuelta lipídica y del ensamblaje de las proteínas estructurales VP7 y VP4 que conforman la cápside externa.

Según el modelo propuesto por Tian y colaboradores en 1996<sup>52</sup> sería la proteína NSP4 la que actuaría desestabilizando la bicapa lipídica de las partículas envueltas. Esta teoría se encuentra apoyada por diferentes estudios en los que se demuestra que la proteína NSP4 posee capacidad de interactuar con bicapas lipídicas y desestabilizarlas<sup>53-54</sup>. La proteína NSP4 también actúa como receptor de glicoproteína VP7 y la proteína VP4 con las que forma hetero-oligómeros. Finalmente las proteínas VP4 y VP7 se ensamblan en las partículas víricas nacientes del retículo endoplasmático formando las partículas víricas completas. En este proceso la presencia de calcio también resulta importante ya que si el calcio es eliminado de las células infectadas mediante ionóforos o si es inhibido mediante un competidor como el  $Mn^{2+}$ , la maduración de las partículas víricas es abortada<sup>55</sup>.



La liberación de rotavirus de las células infectadas puede ocurrir antes de la lisis celular si la infección ocurre en células epiteliales polarizadas, tales como las células Caco-2, en las cuales los virus son secretados por la zona apical de las células y son transportadas hasta allí mediante un mecanismo de transporte no convencional en el que el aparato de Golgi no participa<sup>56</sup>. En células no polarizadas tales como la línea celular MA104 las partículas víricas son liberadas al exterior celular tras la lisis celular. Estudios recientes muestran que los rotavirus utilizan las microestructuras de membrana lipídica ("rafts") durante su replicación para ser transportadas hasta la superficie celular tanto en experimentos realizados "in vitro" como "in vivo". Según esta teoría los rotavirus utilizarían las mismas rutas de transporte que utilizan los diferentes componentes de estas microestructuras de membrana en las que se forman zonas diferenciadas de la membrana celular, explicando de ese modo como los rotavirus son excretados al exterior celular por la zona apical de las células epiteliales.<sup>57-58</sup>

## **Inmunidad**

Los rotavirus producen una infección local que afecta principalmente las células maduras de las vellosidades intestinales. El período de incubación (1- 3 días) es relativamente corto por lo que induce una inmunidad parcial y poco duradera<sup>59</sup>. Este tipo de infección es similar a producida por los virus respiratorios y contrasta con la inmunidad producida por los virus sistémicos, como el polio, rubéola, varicela y sarampión, que tienen un período de incubación más largo (7 -14 días), y producen una inmunidad que dura toda la vida. La inmunidad de la mucosa constituye una defensa muy importante en las infecciones intestinales producida por el rotavirus<sup>60</sup>.

La infección comienza con la unión de los rotavirus a receptores específicos en las células epiteliales. Luego los virus se replican y hacen contacto con las células M que los transportan a las Placas de Peyer donde son presentados por los macrófagos, las células B y otras células presentadoras de antígenos (células dendríticas) a las células vírgenes (Th0). Después de haber sido activadas estas células (Th2), ellas inician la expansión clonal de las células B virus específicas y de las células precursoras de los linfocitos T citotóxicos (LTCp)<sup>61</sup>.

Las células B virus específicas y las LCTp penetran los nódulos linfáticos, llegan al sistema circulatorio vía el ducto torácico para luego regresar al lugar de origen donde fueron estimulados o a sitios asociados a respuesta efectora en la lámina propia del intestino. Se sabe que este regreso a lámina propia es selectivo y mediado por receptores en los linfocitos T (integrinas) y en células endoteliales (glicoproteína)<sup>62</sup>. En esta zona, tanto la secreción de IgA por las células B diferenciadas (células plasmáticas) como la diferenciación de las LCTp en linfocitos T citotóxicos CD8\* efectores son inducidas por citocinas. Las citocinas que inducen la secreción de IgA específica por las células plasmáticas son las interleucinas (IL -4, IL- 5 y IL- 6). La diferenciación de las células B virus específicas en células IgA secretoras (IgA -s) es un proceso que toma de 3-5 días después del período de incubación. La IgA dimérica se ubica en la superficie basolateral de la vellosidad, adquiere la fracción secretora en el citoplasma y es excretada al lumen intestinal. El mecanismo por el cual la IgA elimina al virus es mediante su unión con el antígeno (interferencia conformacional) bloqueando la unión del virus a los receptores celulares y, por ende, su entrada a la célula. También se ha postulado que la IgA puede actuar intracelularmente<sup>63</sup>. El interferon y la interleucina IL- 2 son las citocinas que promueven la maduración de los CTLp a CTL efectores. La CTL específicas y efectoras residen en la vellosidad intestinal mientras que las células B específicas y las CTLp permanecen en la lámina propia. Así que, mientras las Placas de Peyer son el principal lugar para la inducción de la respuesta inmune, la lámina propia es el principal lugar para la maduración de las células específicas transformándose en efectoras.

La desventaja de la inmunidad de mucosa es su corta duración, pero se compensa con una rápida respuesta anamnésica en contactos posteriores -re-exposición- con el antígeno. Cuando este sistema no es estimulado, los anticuerpos disminuyen con el tiempo y su acción protectora mengua de 6 a 12 meses posteriores al contacto viral.

Otra desventaja es la posibilidad de presentar dificultades en la respuesta a los antígenos administrados por la vía parenteral. Pero, en el caso de los rotavirus, los estudios hasta el momento indican la producción de una adecuada respuesta sérica a la inmunización parenteral en animales.

### **Infección natural y protección clínica**

El papel protector de la inmunidad inducida durante la infección natural por rotavirus ha sido demostrado ampliamente en varios estudios, que constituyen las bases para el desarrollo de vacunas contra este agente viral. El primer estudio fue llevado a cabo por la Dra. Bishop en Australia<sup>64</sup>, en el cual se demuestra que neonatos infectados con rotavirus durante el primer mes de la vida -seguidos por 3 años- son protegidos contra la enfermedad severa, aunque no así contra re-infecciones; mientras que los neonatos no infectados sufrieron diarreas severas por rotavirus en una significativa mayor proporción que los neonatos infectados. Estudios posteriores, realizados en contra la diarrea severa en contactos posteriores con el virus <sup>65-66</sup>. Posteriormente, un estudio de la historia natural de la infección por rotavirus -el primero de su tipo -, realizado con 200 niños mexicanos, seguidos por 2 años, confirmó estas observaciones<sup>67</sup>. Este estudio mostró que después de la primera infección natural, independientemente de la severidad, el 88% de los niños quedaron protegidos contra las diarreas severas, 75% fueron protegidos contra las diarreas de cualquier severidad y 40% de los niños quedaron protegidos contra subsecuentes infecciones. Con el aumento del número de infecciones -dos, tres o cuatro- se incrementa el grado de protección, pero se necesitan al menos dos infecciones, sintomáticas o asintomáticas, para prevenir la enfermedad por rotavirus de cualquier severidad. Es decir que la infección natural no protege contra re-infecciones pero disminuye significativamente la severidad de la enfermedad. Estos resultados fueron también corroborados en un estudio realizado en África se mostró que la infección primaria confiere 70% de protección clínica <sup>68</sup>.

La epidemiología de la enfermedad por rotavirus, que muestra que ellos son causa importante de enfermedad en los primeros años de la vida, confirma estos hallazgos. Varios estudios muestran que la primera infección ocurre en los primeros dos años de vida y está generalmente asociada a diarrea severa, mientras que las reinfecciones se presentan en edades posteriores, durante toda la vida, y son leves o asintomáticas.

Estudios en Guatemala muestran que la severidad de la diarrea por rotavirus disminuye con la edad. Igualmente, se han descrito diarreas recurrentes causadas por el mismo o diferente serotipo de rotavirus <sup>69</sup>, sin embargo, el segundo o tercer episodio de diarrea presenta una clínica muy leve, en la mayoría de las ocasiones.

Estos resultados tienen importantes implicaciones en el desarrollo de una vacuna para rotavirus, ya que la vacuna tendría impacto, fundamentalmente, en la mortalidad y en la enfermedad severa emulando la infección natural <sup>70</sup>.

### **Inmunidad mediada por anticuerpos y protección**

La infección por rotavirus induce inmunidad mediada por anticuerpos específicos IgM, IgG e IgA que pueden ser detectados de los 7 a 28 días post-infección en suero, saliva, contenido duodenal y heces <sup>71-72</sup>. De esta manera, los virus que infectan las mucosas, como los rotavirus y virus respiratorios, inducen una respuesta local tipo IgA secretora (IgA-s), factor primordial en la defensa de la mucosa intestinal o vías respiratorias, según el caso. Por otro lado, las proteínas de la capa externa, VP4 y VP7, inducen anticuerpos neutralizantes (IgG), y la proteína VP6, ubicada en la capa intermedia, así como la proteína no estructural NSP4, son también inmunogénicas <sup>73</sup>. En general, anticuerpos neutralizantes (IgG) homotípicos a la VP7, y en menor proporción a la VP4, aparecen después de la primera infección. En cambio, la re-infección estimula la aparición de anticuerpos heterotípicos contra la VP7 y VP4 <sup>74</sup>. Lo que quiere decir que la inmunidad producida durante el primer contacto con el virus es principalmente homotípica y la respuesta inmune heterotípica aparece con la edad como resultado de posteriores exposiciones al virus, tanto en niños infectados en forma natural como en niños vacunados <sup>75-76</sup>. Estos resultados apuntalan o sostienen la necesidad de sufrir, al menos, 2 infecciones para producir una respuesta inmune de amplio espectro, lo que implicaría la necesidad de administrar 2 dosis de la vacuna.

En la actualidad, la relación entre inmunidad mediada por anticuerpos y protección es motivo de controversia y su definición es crítica para el desarrollo de una vacuna. La correlación entre protección e IgA específica en el intestino (S-IgA) ha sido demostrada. Sin embargo, su presencia en el intestino es de corta duración - menor de 1 año -, lo que explicaría la aparición de episodios recurrentes <sup>77</sup>. Se ha postulado que la IgA en suero y en heces podrían ser buenos predictores de la S-IgA secretora y, en consecuencia, buenos marcadores para los estudios de vacuna.

En la infección natural por rotavirus, se ha demostrado que la protección clínica es mediada por IgA específica en suero y en heces, aunque se ha reportado que la IgA en heces podría ser mejor predictor de respuesta inmune de tipo protector que la sérica.

Sin embargo, no se ha demostrado el papel protector de la IgA sérica en niños vacunados y en heces no ha sido evaluada. En este sentido, es de alta prioridad dirigir las investigaciones para encontrar mejores marcadores inmunológicos en la inmunización activa <sup>78</sup>. Sin embargo, hasta ahora, la respuesta IgA sérica es el ensayo estándar, requerido por los organismos internacionales, para predecir protección, en los ensayos de campo con la vacuna de rotavirus.

El papel protector de los anticuerpos neutralizantes serotipo específicos en suero tampoco está completamente definido. Hay trabajos que reportan una asociación entre protección y títulos preexistentes homotípicos en suero anti-VP7 <sup>79</sup>, pero otros estudios no muestran esta correlación <sup>80</sup>, así como tampoco estudios con niños vacunados; más bien, se ha demostrado protección heterotípica contra infecciones por rotavirus humanos, en niños vacunados con cepas animales - bovinas- que no comparten el serotipo con las cepas humanas.

La baja frecuencia de rotavirus asociado a diarrea severa en niños de 0 a 2 meses de edad confirma que los anticuerpos de origen materno, tipo IgG neutralizantes homotípicos o anticuerpos presentes en la leche materna, confieren protección clínica. Estudios en animales también confirman la protección clínica conferida por la inmunidad pasiva de origen materno. También, se ha observado que la administración oral de anticuerpos específicos antirotavirus a niños inmunosuprimidos e inmunocompetentes produce una recuperación más pronta al compararlos con niños no tratados.<sup>81</sup>

En síntesis, hasta el momento, no existen acuerdos definitivos sobre la correlación entre inmunidad mediada por anticuerpos y protección, aunque las diferencias metodológicas y la variabilidad en el tipo de muestra, utilizada en la mayoría de los trabajos, podrían explicar la diversidad de resultados.

Adicionalmente, la información obtenida hasta el momento, muestra cierta utilidad - además es la única disponible de fácil uso- de la inmunidad por anticuerpos para predecir eficacia en la infección natural, pero se necesitan estudios adicionales que definan mejor el papel protector de los anticuerpos en la inmunización.

Además, pareciera, que la presencia de anticuerpos específicos, en el intestino y en cantidad suficiente - sean estos IgA, IgG o neutralizantes-, es crítica para que se produzca el efecto protector <sup>82</sup>

Los resultados contradictorios, en los niños vacunados, complican el logro de marcadores inmunológicos adecuados para predecir el grado de protección, aunque pudieran ser explicados en parte, por el limitado conocimiento de la inmunidad inducida por cepas animales o virus rearrreglados, en la inmunización en humanos. También, se ha sugerido la posibilidad de utilizar la cuantificación de las células secretoras de anticuerpos circulantes (CSAs), que son un reflejo de la inmunidad intestinal, o de células de memoria, rotavirus específicas T y B en suero, como marcadores que puedan predecir la potencia y eficacia de una vacuna.

### **Inmunidad mediada por células y protección**

Ambos componentes de la inmunidad, la mediada por anticuerpos y la mediada por células, cumplen una función en la protección clínica del rotavirus. Los componentes de la inmunidad mediada por células que participan en la protección y la actividad viral, en humanos y animales, son: células natural killer (NK), linfocitos T citotóxicos (LTCs), las citocinas y otros productos químicos <sup>83</sup>. Los LTC específicos ejercen su actividad antiviral a través de la lisis directa, la inducción de apoptosis y la producción de citocinas. Las células NK destruyen la célula infectada y las citocinas tienen funciones críticas en la regulación de la respuesta inmune, y actúan por actividad citotóxica y por mecanismos no citopáticos que eliminan al virus sin destruir la célula infectada.

La inmunidad mediada por células LTC ha sido primordialmente estudiada en modelos animales infectados con rotavirus <sup>84-85</sup> y se conoce poco de ella en humanos. Hasta el momento, se sabe que la inmunidad mediada por células tiene más que ver con la recuperación de la enfermedad que con la prevención. En la infección por rotavirus, la participación de las CTCs, particularmente las CD8 ha sido demostrada <sup>86</sup>, pero también se ha planteado la participación de las CD4.

Las citocinas, células NK y otros productos inmunológicos también juegan un papel en la resolución de la enfermedad. Se ha demostrado el papel protector de las células LTC en ausencia de IgA en la clínica de ratones con infección natural, y en ratones vacunados <sup>87</sup>.

También por otro lado, se ha mostrado la presencia de citocinas, en mayor cantidad en la inmunización cuando se compara con la infección natural, lo que podría explicar el efecto protector de las citocinas o células NK en niños vacunados, en las cuales no se ha demostrado efecto protector mediado por anticuerpos.

Igualmente, la modificación del curso de la enfermedad depende de la diferenciación de las células B de memoria en células B secretoras de anticuerpos, lo que se explica, entre otras razones, por el corto período de incubación que tiene el rotavirus. En ratones, las células de memoria B, o la primera línea de defensa en la re-infección, y las LTC, que median, acortando el proceso de la infección, aparecen 3-4 días después de la infección y posiblemente sean las células primarias efectoras las que participan en los mecanismos de defensa. En resumen, las células B y T participan eliminando la viremia en la infección primaria y protegen contra re-infecciones, y las células T, particularmente las CD8, parecen acelerar la eliminación del virus; mientras que los anticuerpos median la protección contra la re-infección y también ayudan a la resolución de la enfermedad.

Recientemente, se demostró la presencia de células T rotavirus específicas productoras de interferón gamma, en adultos y niños infectados con rotavirus. Estas células son en su mayoría del tipo CD8+ y expresan el receptor integrina, lo que indica su origen intestinal. Pero esta respuesta es menor que la inducida por los virus sistémicos, como el citomegalovirus. También pareciera que el interferón no juega un papel en la infección por rotavirus. Sin embargo, se necesitan futuros estudios para clarificar mejor el papel inmune de las células B y T en la infección por rotavirus inducida por virus salvaje o por vacuna.

Por último, los hallazgos recientes sobre el papel patogénico e inmunológico de la proteína NSP4<sup>88</sup> y el mecanismo de protección viral asociado a la proteína VP6 abren nuevos caminos en la investigación sobre la inducción de inmunidad mediada por anticuerpos o por células en la infección por rotavirus. Recientemente, se encontró que la proteína no estructural NSP4 tiene la capacidad de producir diarrea - actúa como una enterotoxina y produce diarrea en ratones- y de inducir anticuerpos protectores en ratones.

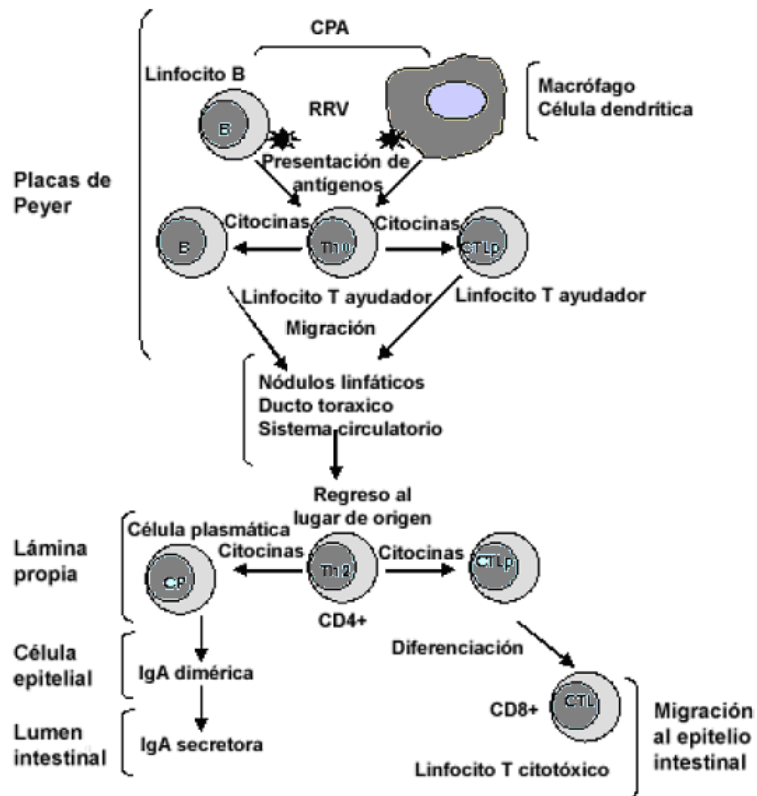
Estas investigaciones mostraron que la proteína NSP4 induce una respuesta humoral y es capaz de producir una respuesta celular que posiblemente involucre células T citolítica. Por otro lado, también se demostró que la proteína VP6, localizada en la capa media del virus, es capaz de inducir inmunidad protectora en ratones. Estas investigaciones mostraron que la proteína NSP4 induce una respuesta humoral y es capaz de producir una respuesta celular que posiblemente involucre células T citolítica.

Por otro lado, también se demostró que la proteína VP6, localizada en la capa media del virus, es capaz de inducir inmunidad protectora en ratones -anticuerpos no neutralizantes IgA anti-VP6- y de modificar la infección en ratones inmunodeficientes por inactivación del virus durante la transcitosis en el medio intracelular. Este mecanismo intracelular de neutralización viral podría explicar la protección heterotípica en la infección natural y durante la inmunización activa con vacunas observada en algunos estudios.

Estos hechos presentan nuevos caminos para el entendimiento de la inmunidad del rotavirus y añaden otras posibilidades para el desarrollo de vacunas que, además, en el caso de la proteína VP6, tendría la ventaja de ser común a los rotavirus del grupo A. (Figura 6).



Figura 6. Inmunidad en la infección por rotavirus



## ASPECTOS CLINICOS

### Fisiopatología de la infección por rotavirus

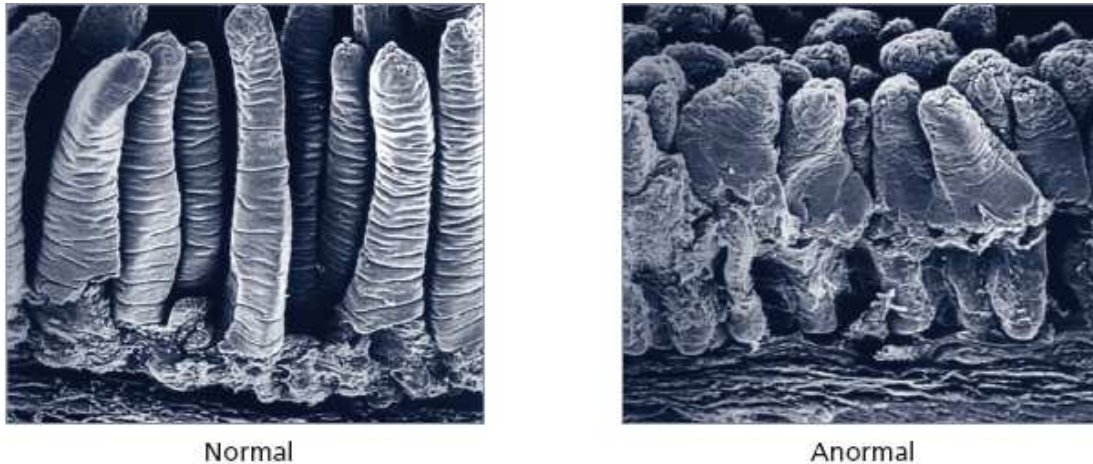
Han sido realizados numerosos esfuerzos para determinar los mecanismos involucrados en la patogénesis de las infecciones por rotavirus. La diarrea inducida por rotavirus se atribuye a tres mecanismos diferenciados, que deben contribuir a la diarrea producida por rotavirus en diferentes momentos de la infección vírica

- 1) Una reducción en la superficie de absorción del intestino delgado, que determina una disminución de la capacidad absorptiva de agua.
- 2) Cambios en la permeabilidad osmótica de la mucosa intestinal.
- 3) Cambios en la secreción de fluidos y electrolitos.

El incremento de calcio que se produce tras la infección por rotavirus provoca citólisis en células epiteliales no polarizadas. Por otra parte la infección por rotavirus o la adición de la proteína NSP4 produce la pérdida de la integridad del epitelio en células polarizadas.<sup>88</sup>

La Figura 7 es una micrografía electrónica de las vellosidades intestinales de un modelo animal sin (normal) y con (anormal) infección por rotavirus, donde se puede observar la destrucción de las vellosidades responsables de la función de absorción.

**Figura 7. Vellosidades intestinales normales y alteradas por la acción del rotavirus.**



Fuente: Dr. Graham Hall, Berkshire, UK para Zuckerman et al, eds. Principles and Practice of Clinical Virology, 2nd ed. London: John Wiley & Sons; 1990:182.

Estas actividades deben jugar un papel importante en la destrucción de los villi del intestino que se observa en la infección por rotavirus in vivo. La lesión intestinal también puede estar asociada con una respuesta inmunopatológica. Este mecanismo para la producción de diarrea se relaciona con un gran componente inflamatorio que no se observa ni en humanos ni en el modelo de infección murino. La implicación de la proteína NSP4 en la diarrea inducida por rotavirus fue postulado por primera vez después de la expresión de las diferentes proteínas de rotavirus en cultivos celulares. La proteína NSP4 fue la única capaz de inducir un incremento en la concentración de calcio intracelular mimetizando la infección por rotavirus. Este calcio es movilizado desde el retículo endoplasmático al citoplasma celular por medio de la activación de la fosfolipasa C cuando la proteína es añadida extracelularmente a las células. También se ha propuesto la hipótesis de que la proteína NSP4 formaría canales en el retículo endoplasmático que mediarían la salida de calcio al citoplasma cuando la proteína es producida intracelularmente. La importancia de la proteína NSP4 en la fisiopatología de rotavirus fue confirmada durante experimentos de inmunización en ratones con la proteína NSP4, que demostró actuar como una enterotoxina produciendo diarrea en ratones recién nacidos.

**Tabla 2. Mecanismo de la inducción de diarrea causada por rotavirus**

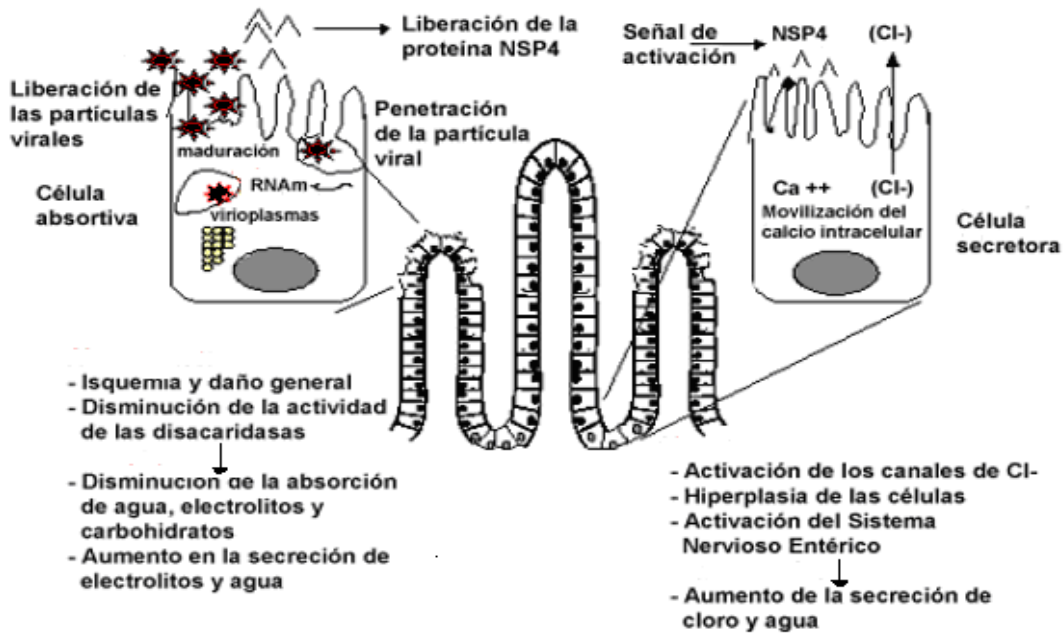
<b>Reducción de la superficie de absorción:</b> Destrucción de las microvellosidades intestinales. Isquemia, acortamiento, aplanamiento y atrofia de las vellosidades intestinales
<b>Alteraciones funcionales de la absorción:</b> Reducción de la actividad de las disacaridasas; alteración del cotransporte de glucosa y sodio; disminución de actividad de la ATPasa de sodio - potasio; alteración del gradiente electroquímico
<b>Daño celular que afecta la absorción:</b> Edema mitocondrial, distensión del retículo endoplásmico, infiltración monocítica
<b>Efectos enterotoxigénicos de la proteína rotaviral NSP4:</b> En modelos animales se ha observado que esa proteína induce aumento en la concentración intracelular del calcio lo que causa hipersecreción luminal y diarrea
<b>Estimulación del sistema nervioso entérico:</b> Estimulación de la secreción de líquidos y electrolitos, estimulación de la motilidad intestinal lo que reduce el tiempo del tránsito intestinal
<b>Alteraciones de la permeabilidad epitelial:</b> Aumento de la permeabilidad paracelular a través del debilitamiento de las uniones cerradas intercelulares

\* Fuente: Scott, M; Dent, R; Merino, D. Rotavirus: epidemiology, virology, pathology, current treatment and vaccines. Brown University. Disponible en: [www.brown.edu/Courses/Bio\\_160/Projects2004/rotavirus/index.htm](http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2004/rotavirus/index.htm)

Otro de los factores implicados en la diarrea inducida por rotavirus es la participación del sistema nervioso entérico. Más del 60% de la secreción neta de fluidos durante la diarrea por rotavirus es mediada por el arco reflejo secreto-motor. Pero hasta el momento no se conoce el nexo entre la infección por rotavirus y la activación del sistema nervioso entérico. Se ha propuesto que la isquemia producida por rotavirus puede provocar cambios significativos en la secreción de óxido nítrico en las células afectadas y que esta molécula actuaría como neurotransmisor activando el sistema nervioso entérico, aunque este aspecto no ha sido todavía demostrado.

El papel que puede jugar la proteína NSP4 en esta activación no ha sido investigado todavía, pese a que otras enterotoxinas tales como las toxina termosensible y termoestable A de E. coli, así como la toxina colérica, ejercen su capacidad enterotoxigénica después de la activación de las rutas secreto-motoras del sistema nervioso entérico. (Tabla 2.)

**Figura 8. Mecanismos de patogenicidad del rotavirus**



### Periodo de incubación

El periodo de incubación de la enfermedad se ha estimado inferior a 48 horas<sup>61</sup>, aunque experimentos realizados a voluntarios a los cuales se les administró rotavirus oralmente desarrollaron la enfermedad entre las 24 y 56 horas.<sup>89</sup>

### Características clínicas

El espectro clínico de infecciones por rotavirus varía de asintomático a una severa enfermedad letal. Los hallazgos clínicos comunes por lo general incluyen vómitos, dolor abdominal, diarrea y leve deshidratación. Vómitos y fiebre con frecuencia preceden a la diarrea. Los hallazgos clínicos asociados pueden incluir irritabilidad o eritema faríngeo ó timpánico. Las heces típicamente son acuosas y por lo común no contienen sangre o leucocitos. El curso de la enfermedad por rotavirus es de 3 a 9 días, y el tiempo medio de internación cuando es necesaria debido a una severa deshidratación es de 4 días.<sup>90</sup>

La mayor frecuencia de enfermedad ocurre en el grupo etario de 6 a 24 meses.<sup>91</sup> Las infecciones nosocomiales son un problema conocido y se ha informado que aproximadamente un 20 % de las infecciones por rotavirus en hospitales se considera nosocomial.

La infección por rotavirus se ha observado asociada a muchos otros síndromes clínicos como el síndrome de muerte súbita del lactante, síndrome de Reye, meningitis aséptica, encefalitis neumonía, exantema súbito, Síndrome de Kawasaki, enterocolitis necrosante, invaginación intestinal, púrpura de Henoch Shonlein, síndrome hemolítico-urémico, coagulación intravascular diseminada y enfermedad de Crohn. La relación etiológica entre estos síndromes y la infección por rotavirus probablemente sea una coincidencia y no causal.

Los decesos no son inusuales en países en desarrollo, y típicamente se deben a una severa deshidratación y el resultante desequilibrio hidroelectrolítico.

Puede producirse una diarrea sintomática crónica con eliminación fecal del virus y antigenemia prolongada en pacientes con enfermedades por inmunodeficiencia primarias y también enfermedad severa en inmunosuprimidos por un trasplante de médula ósea.

Las infecciones con rotavirus en adultos por lo común son sintomáticas y se acompañan de seroconversión para el virus, Las infecciones sintomáticas en adultos por lo general son leves, pero se ha informado enfermedad severa en adultos mayores, y en adultos jóvenes aparentemente normales.

### **Complicaciones**

La principal complicación es la deshidratación severa que puede llevar al choque y a la muerte. Las complicaciones extraintestinales comprenden convulsiones, encefalitis, meningitis y encefalopatía. La mayoría de las asociaciones extraintestinales provienen de casos aislados.<sup>92</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se establece por el cuadro clínico y características epidemiológicas como época del año y grupo étnico; para la confirmación se utilizan diferentes técnicas, tales como microscopía electrónica, electroforesis, ELISA, aglutinación indirecta e inoculación en cultivos celulares.

La microscopía electrónica fue la técnica inicialmente utilizada en el diagnóstico de rotavirus, al demostrar fácil e inequívocamente la presencia de partículas virales con una morfología típica, requiriendo solamente la presencia, en las heces, de un mínimo de 10<sup>6</sup> partículas virales por ml. En el caso de la inmunomicroscopía electrónica es necesario mezclar las heces con un suero anti rotavirus.

La detección de antígenos por medio de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) es ahora el método preferido porque tiene una sensibilidad equivalente a la microscopía electrónica.

La electroforesis del ARN rotaviral pone de manifiesto el comportamiento del genoma viral que tiene un modelo de migración característico en un gel de poliacrilamida, visualizándose 11 bandas (electroferotipo).

El método de separación electroforética del ARN segmentado de los rotavirus, ha permitido la tipificación viral y la realización de estudios epidemiológicos al conocer los electroferotipos dominantes y sus mutantes posteriores. Es la naturaleza segmentada del ARN rotaviral lo que permite la aparición de mutantes que se traduce en la continua emergencia de diferentes cepas virales con serogrupos distintos.

El uso de los cultivos celulares para la propagación in vitro de rotavirus sólo fue posible cuando se utilizó tripsina como pretratamiento, lo que permite la introducción del material genético viral en el citoplasma celular. Se acepta que la tripsina disgregaría la doble cápside viral exponiendo los sitios receptores del virus, a través de desdoblamiento de un polipéptido de la cápside externa y de la posterior activación de una fracción infecciosa de la partícula lo que facilitaría en último término su ingreso a la célula.

Una de las líneas celulares más utilizada para la replicación de rotavirus es la línea MA-104 derivada de riñón fetal de mono Rhesus.

Otras metodologías utilizadas para el estudio de rotavirus corresponden a: inmunodifusión; fijación del complemento; hemoaglutinación e inhibición de la hemoaglutinación; aglutinación pasiva en látex; seroneutralización; inmunofluorescencia; inmunoperoxidasas; radioinmunoensayo e inmunoosmoelectroforesis.<sup>93</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

Los síntomas pueden ser semejantes a otros agentes infecciosos que causan diarrea acuosa en infantes, tales como: Adenovirus entérico, Astrovirus, Calicivirus, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus* y hongos, como *Isospora belli*, que son más comunes en inmunodeprimidos. Los parásitos más frecuentes que causan diarrea son *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium*.

### **Tratamiento**

En la actualidad no se dispone de tratamiento antiviral específico para infección viral con rotavirus. Se ha demostrado que la rivabarina inhibe a rotavirus virales in Vitro, pero no ha sido efectiva contra infección con rotavirus murino in vivo.

Por ende el tratamiento apunta a la prevención de una severa deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico.

Está bien establecido que la administración de líquidos intravenosos es un tratamiento efectivo pero en años recientes se ha demostrado que la rehidratación oral es un tratamiento igualmente efectivo para la deshidratación moderada a severa de la gastroenteritis por rotavirus en pacientes internados o ambulatorios.

La rehidratación oral puede lograrse usando soluciones de glucosa o sacarosa que contengan electrolitos, como la fórmula estándar e la organización mundial de la salud que consiste en (por litro de agua) 20 g. de glucosa, 3.5 g de cloruro de sodio, 2.5 g. de bicarbonato de sodio, y 1.5 g de cloruro de potasio.

Debe darse tratamiento intravenoso si la rehidratación oral no resulta exitosa para reponer líquidos y electrolitos o si el paciente esta en shock o severamente deshidratado. <sup>93</sup>

## **MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL**

### **Medidas Generales**

El mejoramiento en la higiene, abastecimiento de agua y eliminación de aguas residuales puede llevar a una reducción en el número de casos de la infección severa por rotavirus, como se expuso previamente, la semejanza en la incidencia de la enfermedad en países en desarrollo y países desarrollados sugiere que el problema no será controlado por esas medidas. Realmente, a causa de la magnitud de la carga para la salud mundial atribuida a la enfermedad por rotavirus, el desarrollo de vacunas contra rotavirus es la estrategia de primera línea para la prevención.

### **3.2 VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS**

Las vacunas constituyen la estrategia más eficaz para el control de los agentes infecciosos que son la primera causa de muerte en el mundo. El efecto potencial de una vacuna de rotavirus, segura y eficaz, en reducir la mortalidad y la hospitalización por este virus, ha sido ampliamente reconocida<sup>94</sup>

La comprobación clínico experimental de que un episodio de infección natural en niños confería protección contra nuevas infecciones, fue la base que estimuló los esfuerzos encaminados a producir una vacuna anti-rotavirus<sup>67</sup>.

Las estrategias de desarrollo de vacunas han sido fundamentalmente dos. La primera basada en el uso de una sola cepa de rotavirus (denominada vacuna monovalente) obtenida de animales o humanos, y la segunda basada en el uso de más de una cepa de rotavirus (vacuna multivalente) que incluye varios virus de diferentes serotipos producto de reordenamientos entre virus animales y humanos.

#### **Estrategia Jenneriana y vacunas monovalentes de origen animal**

La primera estrategia de vacuna anti-rotavirus se realizó sobre la base del enfoque que Jenner, en 1798, empleó en la vacuna antivariólica que consiste en la utilización de una cepa de virus vivo, proveniente de un huésped animal/heterólogo, antigénicamente relacionado con los virus humanos, pero atenuada para el hombre. Las cepas de rotavirus animales comparten especificidades antigénicas con las humanas, son capaces de infectar pero no enfermar al hombre y, además, tienen la ventaja de crecer muy eficientemente en cultivo celular, lo que facilita su producción a gran escala.



Este enfoque partió de estudios que mostraron la capacidad de la cepa bovina (NCDV) de inducir protección cruzada contra rotavirus humanos en terneros recién nacidos<sup>95</sup>, y en estudios realizados en animales que presentaron una respuesta inmune a virus heterólogo después de ser inoculados con cepas de rotavirus. Estudios en voluntarios adultos demostraron también la existencia de protección clínica y de respuesta inmune heterotípica. En ese momento, se decidió administrar la vacuna por vía oral debido a la importancia de la inmunidad local en la infección intestinal como ocurre con el virus de polio.

La primera prueba de campo para evaluar una vacuna para los rotavirus se realizó con la cepa bovina NCDV (RIT-4237), luego le siguieron las pruebas con la cepa de mono (RRV). Posteriormente, se probó otra cepa bovina, NCDV (WC3-G6P5). La cepa NCDV, desarrollada como vacuna RIT-4237 por Smith&Kline Beecham, pertenece al serotipo G6 no identificado en las cepas humanas. Es la primera vacuna probada en humanos, y cuando se administró por vía oral, a adultos y niños, resultó ser inmunogénica, inocua y altamente eficaz en países desarrollados<sup>96</sup>, pero pruebas con la vacuna en Gambia, Perú, Rwanda y en una población indígena de EE.UU, mostraron poca o ninguna eficacia; motivo por el cual las pruebas de investigación con esta vacuna fueron discontinuadas. Los ensayos con la vacuna monovalente RIT-4237 demostraron que una dosis de una vacuna oral de virus vivo confiere protección contra las diarreas severas, induce algún grado de protección heterotípica, pero no determinaron la existencia de correlación entre respuesta neutralizante y protección.

Poco tiempo después, a principios de la década de los 80', comenzaron los estudios con la cepa de mono (RRV – MMU-18006) que tenía la ventaja de compartir el serotipo G3 de la proteína VP7 con uno de los rotavirus humanos más frecuente. Esta vacuna fue desarrollada en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), EE.UU, por el Dr. Albert Kapikian y colaboradores<sup>97</sup>. Los resultados de las pruebas de campo con una dosis de esta vacuna fueron variables e inconsistentes en ciertos casos y en el único país (Venezuela) donde la vacuna fue eficaz, circuló fundamentalmente el serotipo G3, similar al de la vacuna, lo que indicó que la protección inducida por la vacuna era principalmente homotípica. En este estudio de Venezuela, también se observó que la vacuna es más eficaz contra las diarreas de mayor severidad y cuando es administrada a niños de 2, 3 y 4 meses de edad. Para ese momento, se conocía muy poco sobre la historia de la inmunidad en la infección natural por rotavirus.

La tercera vacuna (WC3) probada en campo es la cepa bovina NCDV. Esta cepa es igual pero menos atenuada que la RIT-4237, y pertenece al serotipo G6P5. La vacuna WC3 fue desarrollada por el Dr. Clark y colaboradores en el Wistar Institute, Philadelphia, EE.UU, disminuyendo el número de pasajes en cultivo celular para incrementar su virulencia <sup>98</sup>.

Los resultados de las pruebas de campo con una dosis de esta vacuna monovalente han sido muy variables y comparables a los obtenidos con la vacuna RIT-4237. La eficacia en los países desarrollados (EE.UU) fue muy buena, pero no así los resultados en países en desarrollo (República de Africa Central y China), donde la eficacia fue muy pobre. Con esta vacuna tampoco se evidenció correlación entre respuesta inmune humoral y protección.

Otra vacuna candidata es la cepa animal LLR (G1) de cordero, desarrollada en la China, producida por el Instituto Linzhou, de la cual no se tiene mayor información científica.

### **Estrategia Jenneriana modificada y vacunas polivalentes-recombinantes de origen animal**

Los resultados poco satisfactorios con las vacunas monovalentes para inducir protección heterotípica, hicieron que se encaminaron los esfuerzos a desarrollar el enfoque denominado "Jenneriano Modificado", el cual parte de la capacidad que tienen los rotavirus de experimentar rearrreglo génico<sup>99</sup>.

En el NIH y en el Wistar Institute, se construyeron cepas híbridas, a partir de la co-infección de virus humanos y animales en cultivos celulares. En el proceso, los genes que codifican para las proteínas VP7 o VP4 de las cepas animales, RRV (simia) o NCDV (bovina), son sustituidos por los correspondientes genes de rotavirus humano.

Estos virus expresan las especificidades antigénicas de tipo neutralizante para cada uno de los serotipos humanos, en un marco genético de origen animal, que le permite conservar la atenuación o ausencia de virulencia en el hombre, y, a la vez, inducir inmunidad neutralizante contra las proteínas antigénicas de las cepas humanas.

De esta manera, se obtuvo la vacuna tetravalente recombinante (RRV-TV) Rotashield de Wyeth Lederle, con la cepa de mono RRV (G3P5) y tres cepas rearrregladas pertenecientes a los serotipos G1 (RRV x D), G2 (RRV x DS1) y G4 (RRV x ST3) <sup>100</sup>

Este enfoque también fue utilizado para la vacuna WC3 polivalente Rotateq por el equipo del Dr. Clark, quién a partir de la cepa WC3, construyó una vacuna cuadrivalente-recombinante con los siguientes virus rearrreglados: WI79-9 – G1P5; SC2-9 - G2P5; WI78-8 – G3P5 y WI79-4 - G6P8 64.

Esta vacuna contiene además la proteína VP4 de origen humano, la otra proteína con capacidad neutralizante, y la patente es propiedad de los Laboratorios Merck Sharp Dohme.

Finalmente, otra vacuna, elaborada sobre la base de esta estrategia y probada en campo, es la cepa “re-arreglada UK (humano-ovino) desarrollado por Kapikian y colaboradores<sup>29</sup>. Tres dosis de la vacuna cuadrivalente, compuesta por 4 virus recombinantes que contienen los 4 serotipos más frecuentes (G1,G2,G3 y G4), fue evaluada en adultos, niños y lactantes en EE.UU. La vacuna es segura e inmunogénica, pero se necesitan estudios futuros para evaluar su eficacia (Tabla 3)

**Tabla 3. Resumen Vacunas antirrotavirus**

VACUNAS ANTI-ROTAVIRUS

Cepa	Serotipo(s)	Institución	Origen de cepa	Etapas de desarrollo
<i>Virus animales</i>				
LLR	P[12]G10	Inst. Lanzhou, China	Ovejuno	Licenciado en China
NCDV	P6[1]G6	SmithKline	Bovino	Detenido
WC3	P7[5]G6	SmithKline	Bovino	Detenido
RRV	P5B[3]G3	NIH	Simio	Detenido
<i>Virus humanos</i>				
85-12	P1A[8]G1	GSK Rotarix	Humana Atenuada	Licenciada
RV3	P2A[6]G3	U. Melbourne	Neonatal	Fase II
116E	P8[11]G9	Bharat Biotech, India	Neonatal	Fase II
I-E32	P8[11]G10	Bharat Biotech, India	Neonatal	Fase I
M37	P[3]G1	NIH	Neonatal	Detenido
<i>Virus reordenados</i>				
RRV-humano	G1-G4, P5B[3]	Wyeth Rotashield	Simio-humano	Retirada
WC3-humano	G1-G4,G6 P1A[8],P7[5]	MSD Rota Teq	Bovino-humano	Licenciada
UK-humano	G1-G4,P7[5]	NIH	Bovino-humano	Fase II

FUENTE: E.ROMAN.2006. VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS. BOLETIN DE PEDIATRÍA;46:185.

### **Experiencia con Rotashield®**

La vacuna multivalente recombinante simio-humana de Wyeth Lederle, fue la primera vacuna anti-rotavirus licenciada en el mundo, en el año 1998. Esta vacuna fue ampliamente estudiada por más de 10 años en diferentes regiones del globo.

En resumen se puede señalar que la protección anti-rotavirus conferida con esta vacuna fue cercana a 50% contra todo tipo de infección, de 80%-95% contra infección moderada a grave y de 75% a 100% contra hospitalización por diarrea con deshidratación. Los estudios de Fase II y III sugirieron fuertemente que la vacuna era segura, aunque se detectó una tendencia, no significativa, a desarrollarse mayor número de casos de invaginación intestinal en niños vacunados comparado con niños que recibieron placebo; ocurrieron 5 casos de invaginación en 10.054 vacunados versus un caso en 4.633 controles. La vacuna fue aprobada para su uso en E.U.A. en 1998 y apoyada por la Academia Americana de Pediatría. Sin embargo, en 1999 se dieron a conocer los resultados de un estudio caso-control realizado en múltiples estados de E.U.A. por el Rotavirus Vaccine Field Investigation Team, del Centers for Disease Control and Prevention, que demostraron un aumento de incidencia de invaginación intestinal en niños vacunados.

En aproximadamente 600.000 niños que recibieron la vacuna se detectó un aumento de invaginación intestinal, especialmente entre los días 3 y 7 post vacunación, primordialmente de la primera dosis, y en menor grado de la segunda. La estimación actual del riesgo de invaginación atribuible a la vacuna Rotashield® es cercano a 1:10.000 vacunados.<sup>101</sup> Estos resultados llevaron a suspender el uso de la vacuna tetravalente recombinante Rotashield® en E.U.A., y su retiro del mercado por parte de Wyeth Lederle asestando un duro golpe a la posibilidad de contar con una vacuna anti-rotavirus. Las razones para este raro evento adverso con Rotashield® no están claramente dilucidadas.<sup>102-103</sup>

### **Experiencia con Rotateq®**

La vacuna pentavalente Rotateq® de MSD ha completado su estudio de Fase III realizado en fundamentalmente en Finlandia y E.U.A., con participación menor de otros cinco países incluyendo Latinoamérica. En cerca de 70.000 niños participantes, la mitad de los cuales recibió vacuna y la mitad placebo, ocurrieron 12 casos de invaginación intestinal en vacunados y 15 en el grupo placebo en el seguimiento hasta el año de edad.

En el período más crítico correspondiente a la ventana de 42 días después de cualquiera de las tres dosis ocurrieron 6 casos en vacunados y 5 en el grupo placebo. La distribución temporal de casos de invaginación fue igual en ambos grupos; no se observó una concentración exagerada de casos después de cualquier dosis de vacuna. La conclusión es que Rotateq® no tiene asociación con invaginación intestinal.

Para la cohorte completa de 69.274 niños, las hospitalizaciones y visitas de urgencia por rotavirus disminuyeron en 96 y 93% en vacunados, en comparación con el grupo placebo. Un total de 5.686 niños fue seguido para determinar eficacia de la vacuna. La protección reportada contra gastroenteritis por rotavirus con cualquier grado de severidad fue de 74% y contra gastroenteritis grave, usando el score clínico de Rennels, de 98%. La reducción de las visitas médicas fue de 86%.

El tamaño de muestra utilizado permitió demostrar protección significativa contra infección por los serotipos G1 y G2. No se pudo demostrar protección contra G3 ni G9.<sup>104</sup>

### **Vacunas monovalentes de origen humano**

La utilización de cepas de rotavirus aisladas de neonatos como vacunas potenciales tiene su fundamento en el estudio realizado por la Dra. Bishop en Australia que demostró protección clínica, durante los primeros 3 años de vida, inducida por la infección asintomática de rotavirus en recién nacidos. La primera cepa de rotavirus de un neonato (cepa M37 - G1P6), evaluada en pruebas de campo, fue aislada en Venezuela. Varias dosis de la vacuna M37 fueron eficientes en inducir respuesta inmune homotípica pero no en inducir respuesta heterotípica<sup>39</sup> y, además, la vacuna fracasó en producir protección en Finlandia. Otra estrategia similar es la vacuna RV3 (G3P6), una cepa neonatal aislada, desarrollada y probada en Australia. También en la India se está utilizando una cepa de neonato, pero se encuentra en los pasos iniciales del proceso de desarrollo.

### Experiencia con Rotarix®.

Una de las vacunas que más promete, en la actualidad es Rotarix®, vacuna oral monovalente obtenida de un virus vivo atenuado, la cepa 89-12 desarrollada por Richard Ward y David Bernstein del Gamble Institute de E.U.A. La cepa de serotipo P1A[P8]G1 fue adquirida por GSK Biologicals que la sometió a nuevos procedimientos de atenuación. El concepto fundamental detrás de esta vacuna es que dos dosis proveerán protección contra rotavirus naturales de tipo G1, G3, G4 y G9 y posiblemente G2.<sup>105</sup>

La vacuna se está aplicando en México desde mediados del 2005 en medicina privada, en el 2006 se inició la aplicación de 157 mil dosis (primera y segunda dosis) en niños de 2 a 6 meses de edad de 20,600 localidades de 490 municipios con población mayormente indígena en los estados de Campeche, Chiapas, Chihuahua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Veracruz y Yucatán, y el 2007 se universaliza para niños de 2 a 6 meses. (figura 8)

**Figura 8. Vacunación contra rotavirus en México**



Ha sido aprobada para uso en Brasil, Argentina, y Chile a la fecha, y próximamente en el resto de América Latina, África y Europa. Se administra en forma oral. La primera dosis se puede administrar a las 6-14 semanas de edad y la segunda a las 14-24 semanas, con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas. La vacuna se puede co-administrar con vacunas regulares del Programa Ampliado de Inmunizaciones.<sup>106</sup>

La evidencia científica que apoya las indicaciones señaladas arriba se basa en 10 estudios de fases I y II desarrollados en Canadá, Europa, Asia, África, y Latinoamérica. En estos estudios se enrolaron 7.068 infantes (5.288 vacuna RV y 1.780 placebo) con más de 11.000 dosis administradas<sup>107</sup>. Los objetivos de estos estudios fueron evaluar seguridad y reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia con distintas dosis, diferentes edades de administración, con y sin vacunas concomitantes, con y sin lactancia materna.

De estos estudios podemos resumir los siguientes resultados y conclusiones:

Dos dosis de Rotarix®, en el esquema indicado, presentan una adecuada respuesta inmune (IgA sérica), superior a 60%. La co-administración con otras vacunas incluyendo polio oral a los dos y cuatro meses de edad no se asocia con una disminución de la seroconversión tanto para rotavirus como para las otras vacunas (DTP, polio, Hib) al cabo de la compleción de las dosis.

La vacuna ha demostrado ser de muy baja reactogenicidad, sin diferencia con placebo. La eficacia al primer año de la vacuna en dos estudios de campo (Finlandia y Latinoamérica) demostró protección global contra diarrea por rotavirus de 73 y 70% y contra diarrea grave de 90 y 86%. La protección contra hospitalización asociada a rotavirus fue de 79% en el estudio latinoamericano. El estudio finés demostró que la protección a dos años fue de 73% contra toda diarrea y 83% contra diarrea grave.

En el estudio latinoamericano se pudo evaluar protección contra serotipos G1 y no G1 que representaron la mitad de los casos. La protección contra diarrea grave por serotipos no G1 (la gran mayoría era P1A[8]G9) fue de 83%.

Los estudios de Fase II demostraron igual riesgo de invaginación intestinal entre vacunados y niños que recibieron placebo (3 casos en 9.670 dosis de vacuna y un caso en 3.600 dosis de placebo para una incidencia de 0,06% en ambos grupos).

El estudio de Fase III con más de 63.000 niños enrolados se realizó en 11 países latinoamericanos y en Finlandia durante el año 2003 y 2004, con el objetivo primario de determinar la seguridad de la vacuna<sup>43,44</sup>.

Los casos de invaginación intestinal ocurridos hasta los 6 meses de edad fueron 16/31.673 receptores de placebo y de 9/31.552 vacunados para un riesgo relativo de 0,56 (95%CI: 0,25; 1,24). Durante la ventana de 30 días después de las dosis 1 y 2 ocurrieron 7 casos en el grupo placebo y 6 en niños vacunados. Se demostró así en forma concluyente que Rotarix® no se asocia con invaginación intestinal.

Los niños vacunados tuvieron un número significativamente menor de hospitalizaciones y eventos adversos graves, dado fundamentalmente por la disminución de casos graves de gastroenteritis.

La protección global contra gastroenteritis grave definida por dos criterios (necesidad de rehidratación y por el score clínico de Vesikari) fue de 85%. La protección contra hospitalización por rotavirus fue de 85% destacando que la protección contra hospitalización por toda diarrea aguda, independiente de su etiología, fue de 42%. Esta cifra supera lo esperado considerando el 85% de protección conferida contra las hospitalizaciones por rotavirus solamente, hallazgo que sugiere una incidencia de diarrea por rotavirus mayor que la detectada por los métodos de ELISA usados en el estudio. Esta cifra de protección es de gran valor en una perspectiva de salud pública.

En este estudio se siguió a una cohorte de 20.000 niños hasta el año de edad. Ello permitió determinar protección significativa contra los serotipos G1 (91%, IC 95% 72;92%), G3 (88%, IC 95% 8%; 100%), y G9 (91% IC 95% 62%,99%). Para G2 hubo una reducción no significativa de 41% (6 casos en vacunados y 10 en placebo). Hubo sólo 3 casos de infección grave por G4 lo cual no permitió determinar protección para este serotipo. <sup>108</sup>



**Tabla 4. Características de vacunas anti-rotavirus licenciadas.**

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS AUTORIZADAS

Características	Rotarix	Rotateq
Laboratorio	Glaxosmithline Biologicals	Merck Sharp & Dohme
Tipo de vacuna	Monovalente	Pentavalente
Serotipos incluidos	P1A{8}G1	P7{5}G1 P7{5}G2 P7{5}G3 P7{5}G4 P1A{8}G7
Formulación	Monodosis, liofilizada	Monodosis líquida
Nº dosis	Dos	Tres
Edad de administración	2 y 4 meses	2, 4 y 6 meses
Seguridad	Lactantes incluidos: 63,225 en 11 países de Latinoamérica y Finlandia	Lactantes incluidos 68,038 en EEUU, Finlandia, Bélgica y Suecia
Invaginación intestinal	No aumento el riesgo	No aumento el riesgo
Contraindicaciones	Historia previa de Invaginación intestinal Malformación congénita gastrointestinal Inmunodeficiencia No se recomienda la lactantes con infección asintomática por VIH	Historia previa de Invaginación intestinal Malformación congénita gastrointestinal Inmunodeficiencia No se recomienda la lactantes con infección asintomática por VIH

FUENTE: E. ROMÁN. 2006.VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS.BLETÍN DE PEDIATRÍA:46; 166.

### Otras estrategias de vacunas antirrotavirus

El progreso en el área molecular de los rotavirus ha sido sorprendente y posibilitará el avance en el desarrollo de vacunas. Las vacunas desarrolladas sobre la base de la administración de virus o ADN microencapsulados, de partículas "virus-like", de cepas adaptadas para crecer a bajas temperaturas y las vacunas inactivadas o intradérmicas<sup>46</sup>, que han sido probadas con éxito en modelos animales posibilita el alcance de estas nuevas estrategias.

Por otro lado, la incorporación de los hallazgos recientes en el desarrollo de vacunas - como la capacidad neutralizante de la proteína VP6 y la actividad toxigénica de la proteína NSP4 - podría acelerar el proceso del desarrollo de vacunas de segunda y tercera generación.

Hasta ahora, el enfoque empírico en el desarrollo de estas vacunas ha tenido un éxito parcial. Es interesante que esto haya ocurrido sin el conocimiento suficiente de la inmunidad y fisiopatología de la enfermedad.

Pero, el conocimiento, relativamente reciente, de la inmunidad conferida por la infección natural ha permitido la posibilidad de mejorar los resultados que le abren camino a nuevas vacunas. También, se ha comprobado que se necesita mayor conocimiento sobre la epidemiología de los rotavirus y de la invaginación intestinal en los países en desarrollo para optimizar el desarrollo de la vacuna de rotavirus.

### **3.3 INVAGINACIÓN INTESTINAL**

La invaginación intestinal es una patología muy rara de naturaleza idiopática, que consiste en el plegamiento intestinal de una sección dentro de otra como resultado de una alteración de la peristálsis. La invaginación intestinal es la causa más común de obstrucción intestinal en niños de 3 meses a 6 años de edad.<sup>109</sup> Puede ser consecuencia de diversas causas primarias, que pueden actuar como cabeza invaginante; y entre las que se incluyen: divertículo de Meckel, pólipos, linfomas, hematomas de la pared intestinal en el transcurso de una púrpura de Schönlein-Henoch o una hemofilia, duplicaciones intestinales, quistes o neurofibromas. Sin embargo en más del 60% de los casos la causa permanece incierta. Algunos estudios han encontrado un aumento del espesor de la pared intestinal y del tamaño de los ganglios linfáticos después de una infección por rotavirus, lo que se ha relacionado con mayor frecuencia de invaginación consecutiva a esta infección. El tratamiento es por reducción hidrostática - colon por enema- o con aire o por cirugía. Sus síntomas comprenden vómitos persistentes, heces sanguinolentas con apariencia de jalea de grosella, cólicos severos, distensión abdominal y se palpa una masa en muchos de los casos. Una asociación entre la infección natural por rotavirus e invaginación intestinal se ha sugerido pero no se ha demostrado. Los estudios anteriores no controlados han presentado resultados contradictorios.

Dos estudios realizados en Australia y Francia, el papel etiológico de la infección natural por rotavirus en invaginación intestinal no pudo ser establecido. En un estudio japonés, el rotavirus se descubrió por microscopía electrónica en 11 de 30 (37%) lactantes y niños jóvenes con invaginación intestinal.

Recientemente en los Estados Unidos, en un número reducido de casos y controles, la infección natural por rotavirus era asociada con cambios intestinales que pueden llevar a Invaginación intestinal; sin embargo, este estudio no consignó el papel del rotavirus induciendo invaginación intestinal. Actualmente la evidencia más sugestiva que refuta la asociación entre la infección del rotavirus humano e invaginación intestinal, es la ausencia de un aumento en la incidencia de invaginación intestinal durante las epidemias de rotavirus durante otoño-invierno.<sup>110</sup>

En México se realizó un estudio multicéntrico con casos controles; para determinar si la infección natural por rotavirus o la infección por otro enteropatógeno se asocian a invaginación intestinal. Los casos eran niños menores de 1 año de vida hospitalizados por invaginación intestinal; no se aisló rotavirus en ningún caso de invaginación intestinal.<sup>111</sup>

Estudios recientes han permitido determinar que invaginación intestinal ocurre en uno de cada 1.000 a 2.000 niños menores de 2 años de edad por causas no precisadas. Hasta el momento, no existen datos epidemiológicos que permitan asociar la infección natural por rotavirus con invaginación intestinal<sup>35,36,37</sup> por lo que se ha sugerido que sea el origen animal de la cepa vacunal - mono-simio-, la que pudiera estar relacionada con este evento adverso<sup>38</sup> u otra posibilidad es que esta vacuna compuesta por virus con proteínas propias de virus que infectan a simios y humanos, hubiese despertado una respuesta intestinal anómala en un pequeño número de lactantes predispuestos a desarrollar invaginación intestinal (teoría del gatillo).

Este incidente cambió las estrategias de desarrollo y licencia de la vacuna de rotavirus en el mundo. Ahora, se están dirigiendo mayores esfuerzos para realizar las pruebas de campo y registrar la vacuna en países en desarrollo. Esto se debe a que el costo-beneficio es muy diferente entre países desarrollados y en desarrollo.

Los países en desarrollo tienen una necesidad muy grande de la vacuna porque la mortalidad por rotavirus es muy alta y, probablemente, el beneficio de su aplicación sería mayor que el riesgo de un evento adverso, tan serio como invaginación intestinal pero a la vez tan poco frecuente. Esto tiene que ver con la consecuencia del retiro del mercado de la vacuna, en los EE.UU. y en el mundo.

Expertos en bioética cuestionan la suspensión de la administración de la vacuna también en países en desarrollo con alta mortalidad por rotavirus, como por ejemplo Bangladesh o Sur Africa, debido a que los beneficios de la vacuna superarían con creces sus efectos adversos.

#### **IV. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL ROTAVIRUS EN MÉXICO.**

Las acciones de vigilancia epidemiológica se apoyan en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Dentro del marco legal del Sistema de Salud en nuestro país, contamos con la Norma Oficial Mexicana para la Vigilancia Epidemiológica (NOM-017-SSA2, 1999) que establece los padecimientos y riesgos que están sujetos a notificación e investigación, los lineamientos y procedimientos de operación del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, así como los criterios para la aplicación de la vigilancia epidemiológica. Esta norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y su ejecución involucra a los sectores público, social y privado que integran el Sistema Nacional de Salud. (SSA, 1997, SSA, 1999). Para la vigilancia, la NOM-017-SSA2-1999, contempla como fuente de información a todas las unidades del Sistema Nacional de Salud, así como cualquier organismo, dependencia o persona que tenga conocimiento de algún padecimiento, evento o situación sujetos a vigilancia epidemiológica (SSA, 1999).

Para la correcta operación de la vigilancia epidemiológica, el SINAVE cuenta con los siguientes Subsistemas: Información, laboratorio, vigilancia de la mortalidad, subsistemas especiales de vigilancia epidemiológica, vigilancia de situaciones emergentes, asesoría y capacitación, y supervisión y evaluación. (SSA, 1999)

Para efectos de la NOM-017-SSA2-1999, los elementos de la vigilancia son los siguientes: casos de enfermedad, defunciones, factores de riesgo y factores de protección (SSA, 1999). El componente de información inicia con la detección del caso (sospechoso o probable) seguido del estudio epidemiológico, hasta su clasificación final (confirmado, compatible o descartado) e incluye el seguimiento de acuerdo a los lineamientos de los manuales de procedimientos correspondientes.

En el año 2000, se crea el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rotavirus, en el 2007 inicia el fortalecimiento de este sistema de vigilancia.

En el año 2008, queda incluido en el formato de Informe semanal de casos nuevos de enfermedades (SUIVE-1-2007) reportándose de la siguiente manera: Diarrea debida a rotavirus, con epi clave 137.

## **Definiciones Operacionales**

Para la vigilancia epidemiológica del rotavirus se han establecido definiciones operacionales de lo que debe entenderse por caso de diarrea por rotavirus, ya sea sospechoso probable o confirmado; dichas definiciones determinan la sensibilidad y especificidad del sistema de vigilancia y deberán aplicarse invariablemente en todo el país.

**Caso sospechoso:** Todo niño menor de cinco años de edad, con cuadro de diarrea de duración menor de 14 días.

**Caso probable:** Todo paciente que se presente como casos sospechosos que además se acompañe de vómito, fiebre y deshidratación.

**Caso confirmado:** Caso que además de cumplir con el criterio de caso probable, cuente con resultado positivo del estudio de muestra de heces, ya sea por rotaforesis, aglutinación en latex o Elisa.

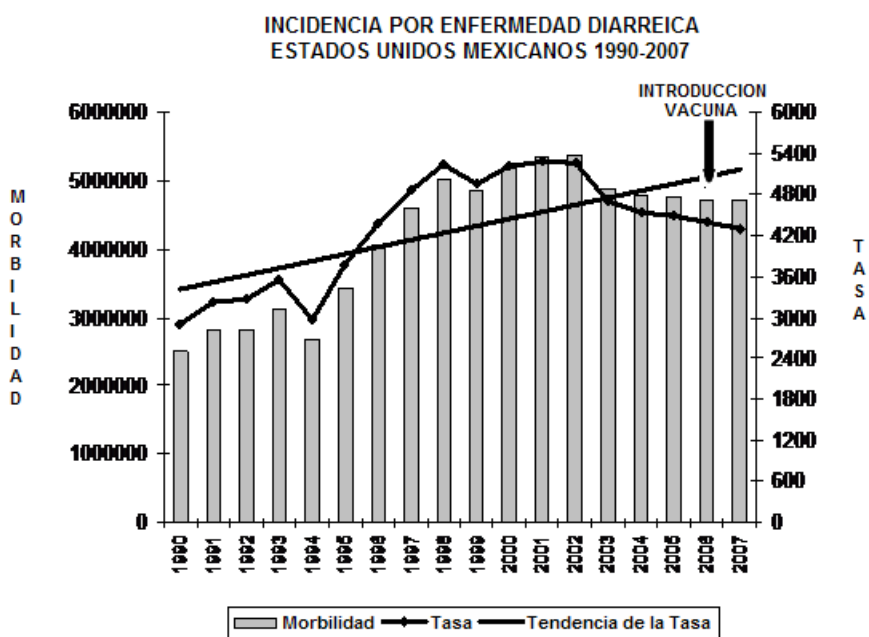
**Brote:** La presencia de dos o más casos confirmados relacionados epidemiológicamente entre sí.<sup>112</sup>

## V. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN MÉXICO

En México las enfermedades diarreicas representan un problema de salud pública muy importante. En el 2002 se reportaron 4593,479 casos de infecciones intestinales, de los cuáles el 33.3%, 1,528442 casos corresponden a menores de cinco años.

Los niños menores de cinco años presentan entre dos y cuatro episodios diarreicos por año, es decir las enfermedades diarreicas generan el 20.8% de la demanda de consulta en los servicios de salud y el 10% de las hospitalizaciones pediátricas.

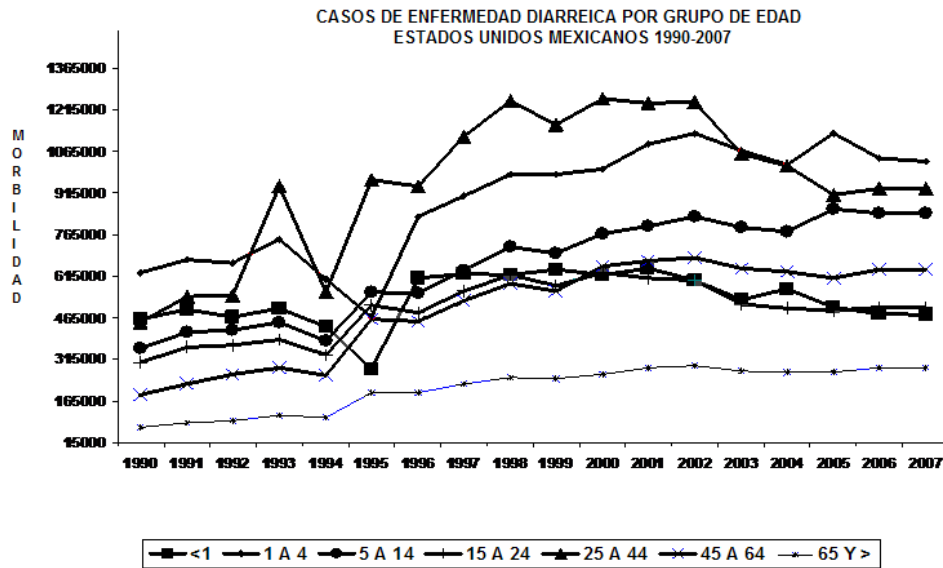
**Gráfica 1**  
**Incidencia por Enfermedad Diarreica Aguda,**  
**Estados Unidos Mexicanos 1990-2007**



La gráfica anterior esquematiza la incidencia de la enfermedad diarreica por microorganismos y las mal definidas de 1990 al 2007 en todas las edades, observando un incremento de casos desde 1997, y con la inclusión de la vacuna contra rotavirus en mayo de 2006, se observa una ligera disminución de los casos reportados.

Gráfica 2

Casos de Enfermedad Diarreica Aguda por grupo de edad,  
Estados Unidos Mexicanos 1990-2007.

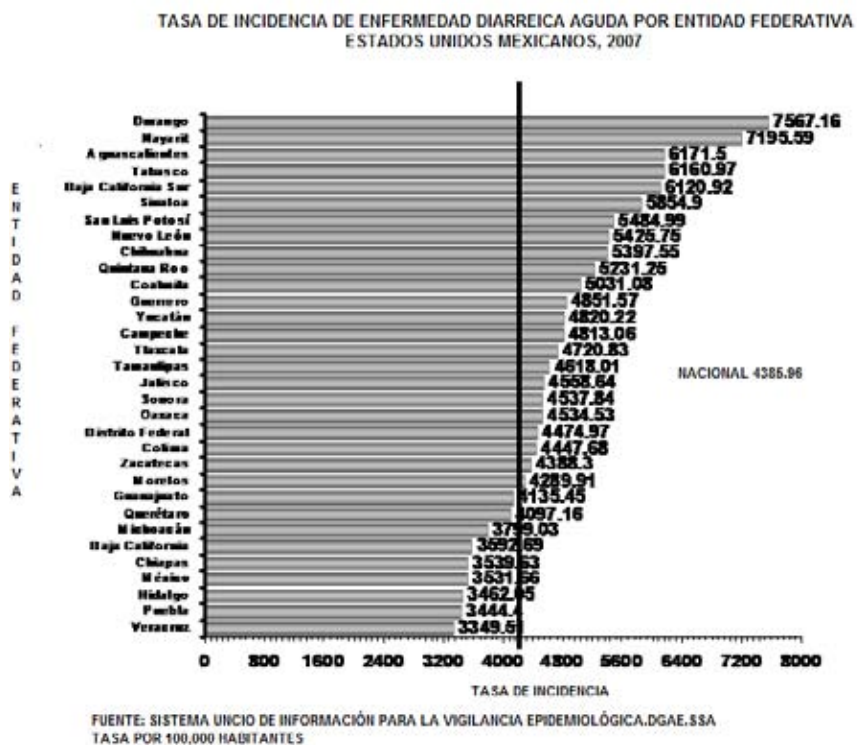


FUENTE: SISTEMA UNICO PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DGAE, SSA.

Al desglosar los casos de ésta entidad nosológica por grupo de edad, se observa que el grupo de edad más afectado es el de 25 a 44 años, seguido del grupo de edad de 1 a 4 años.

Gráfica 3

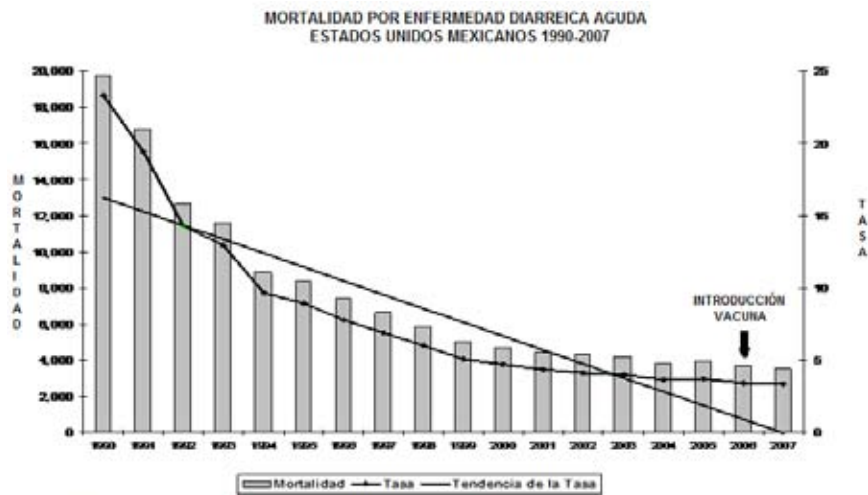
Tasa de incidencia de Enfermedad Diarreica Aguda por Entidad Federativa  
Estados Unidos Mexicanos, 2007



La presente gráfica nos muestra la tasa de incidencia por 100, 000 habitantes observando que Durango, Nayarit y Aguascalientes presentan las tasas de incidencia más altas con 7517.16, 7195.59 y 6175.50 por cada 100, 000 habitantes respectivamente. Se observa además que 8 entidades federativas registran la tasa de incidencia por debajo de la nacional.



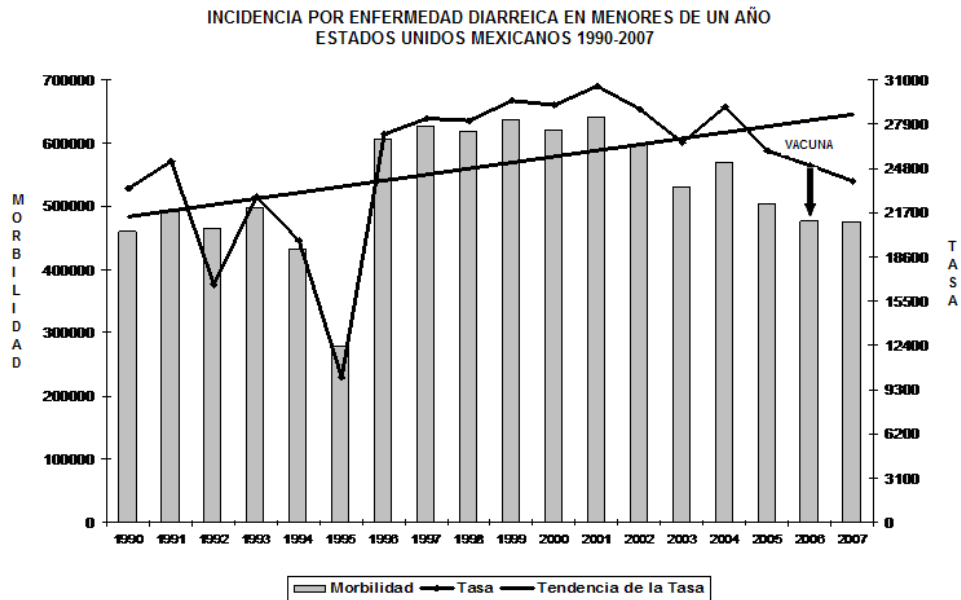
**Gráfica 4**  
**Mortalidad por Enfermedad Diarreica Aguda,**  
**Estados Unidos Mexicanos 1990-2007**



FUENTE: SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN EN SALUD, CUBOS DE MORTALIDAD SSA.  
 TASA POR 100,000 HABITANTES.

La gráfica anterior nos muestra la mortalidad por enfermedad diarreica aguda en México de 1990 a 2007, observando una disminución significativa de las defunciones por ésta causa. Y a partir de la introducción de la vacuna antirrotavirus humana monovalente en mayo de 2006 se observa una ligera disminución.

**Gráfica 5**  
**Incidencia por Enfermedad Diarreica Aguda en menores de un año,**  
**Estados Unidos Mexicanos 1990-2007.**



FUENTE: SISTEMA ÚNICO DE INFORMACIÓN PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA, DGAE, SSA.  
 TASA POR 100,000 HABITANTES

La siguiente grafica muestra la incidencia por enfermedad diarreica en menores de 1 año, observando un aumento en el número de casos para 1997, manteniéndose uniforme hasta el año 2003, donde se observa una disminución de los casos.

Gráfica 6

Tasa de incidencia de Enfermedad Diarreica Aguda en menores de un año, Estados Unidos Mexicanos, 2007.

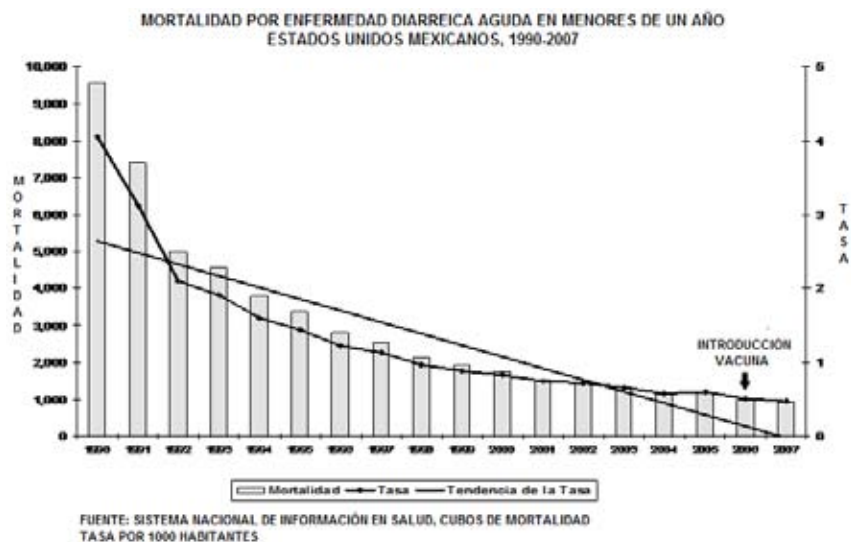


FUENTE: SISTEMA ÚNICO DE INFORMACIÓN PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA. DGAE, SSA.  
TASA POR 100000 HABITANTES

La presente gráfica nos muestra la tasa de incidencia en niños menores de un año por entidad federativa, donde 18 estados están por arriba de la tasa de incidencia nacional, siendo los estados de Aguascalientes, Nayarit y Sinaloa los que presentan las tasas más altas. Por el contrario los estados de Baja California, Puebla y Veracruz presentan las tasas más bajas.

### Gráfica No 7

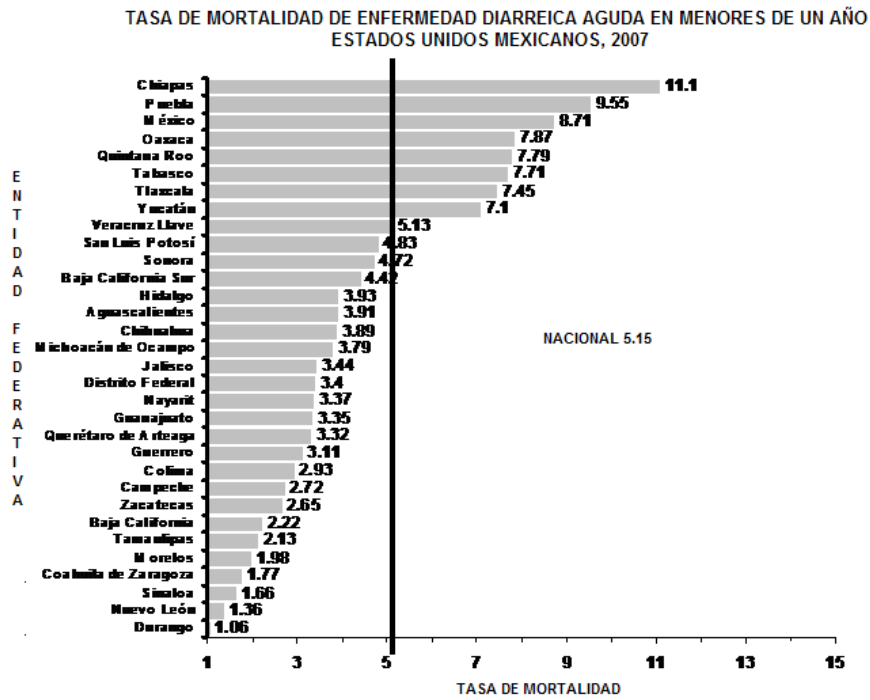
#### Mortalidad por Enfermedad Diarreica Aguda en menores de un año, Estados Unidos Mexicanos, 1990-2007.



La siguiente gráfica muestra la disminución de la mortalidad por ésta causa en menores de un año, manteniéndose de manera uniforme desde el año 2001.

Gráfica No 8

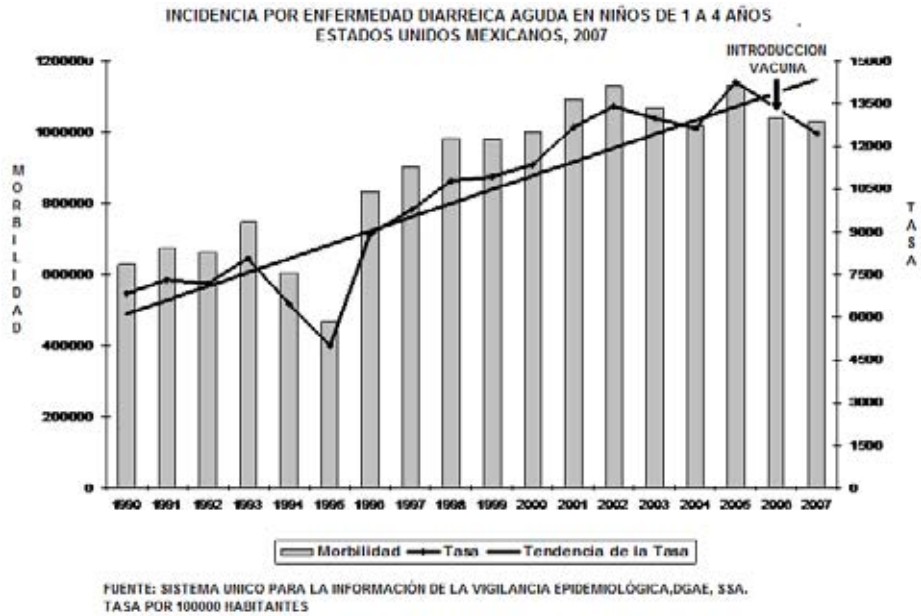
Tasa de mortalidad de Enfermedad Diarreica Aguda en menores de un año,  
Estados Unidos Mexicanos, 2007



FUENTE: SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN EN SALUD, CUBOS DE MORTALIDAD,SSA.  
TASA POR 1000 HABITANTES

La siguiente gráfica nos muestra la tasa de mortalidad por entidad federativa en niños menores de un año, donde la tasa nacional es de 5.15 por 1000 habitantes menores de un año, teniendo al estado de Chiapas con la tasa de mortalidad más alta con 11.1 por cada 1000 habitantes menores de 1 año. Por el contrario el estado de Durango presenta la tasa más baja con 1.06 por cada 1000 habitantes menores de 1 año.

**Gráfica No 9**  
**Incidencia por Enfermedad Diarreica Aguda en niños de 1 a 4 años,**  
**Estados Unidos Mexicanos, 2007.**



Ahora, analizando el grupo de edad de 1 a 4 años, observamos un aumento en el número de casos desde el año de 1996, registrando un máximo de casos en el año 2005. Para el año 2006 y 2007 se observa una disminución en el número de casos.

Grafica 10.

Tasa de incidencia por Enfermedad Diarreica Aguda en menores de 1 a 4 años, Estados Unidos Mexicanos, 2007.

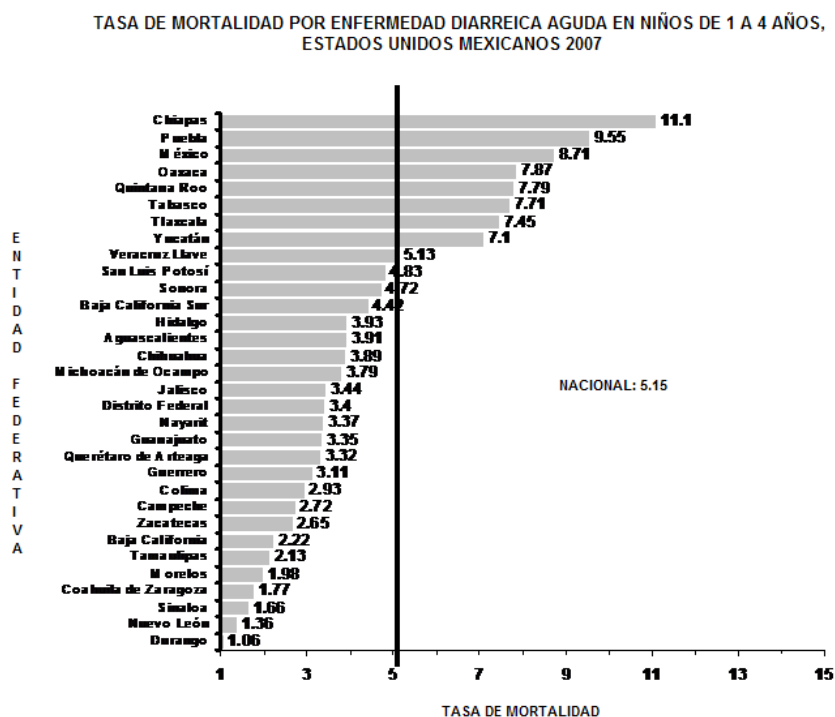


FUENTE: SISTEMA ÚNICO DE INFORMACIÓN PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA, DGAE, SSA.  
TASA POR 100000 HABITANTES

Desglosando por cada entidad federativa, observamos que 20 estados están por arriba de la tasa de incidencia nacional, siendo el estado de Durango con la tasa más alta al registrar una incidencia de 23,208 por cada 100, 000 habitantes de ese grupo de edad.

## Gráfica No 12

### Tasa de mortalidad por Enfermedad Diarreica Aguda en niños de 1 a 4 años, Estados Unidos Mexicanos 2007



FUENTE: SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN EN SALUD, CUBOS DE MORTALIDAD, SSA.  
TASA POR 1000 HABITANTES

Al analizar la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica en niños de 1 a 4 años, observamos que el estado de Chiapas registra la tasa más alta con 11.1 por cada 100, 000 niños de 1 a 4 años, seguido del estado de Puebla con 9.55 y el estado de México con 8.71 por cada 100, 000 habitantes para este grupo de edad. Por el contrario, el estado de Durango registra la tasa de mortalidad más baja al registrar una tasa de 1.06 por cada 100, 000 habitantes de 1 a 4 años.



Gráfica No 11

Mortalidad por Enfermedad Diarreica aguda en niños de 1 a 4 años,  
Estados Unidos Mexicanos 1990-2007.



En relación a la mortalidad en niños de 1 a 4 años de edad, observamos una disminución de las defunciones registradas, siendo el año 2007 donde se registraron menos defunciones.

## **VI. Planteamiento del problema**

En una perspectiva mundial, rotavirus es el principal agente etiológico de gastroenteritis y deshidratación grave en niños menores de dos años de edad. Este virus infecta prácticamente a todos los niños en los primeros cinco años de vida, estimándose que 600.000 de ellos mueren cada año por esta causa, principalmente en países en vías de desarrollo. En naciones industrializadas, esta enfermedad es causa de numerosas consultas y hospitalizaciones con un alto costo sanitario y social.

Basado en parte sobre la enorme carga de la enfermedad y asociada a los costos, en agosto de 1998, fue aceptada en los Estados Unidos la vacuna oral tetravalente rhesus contra rotavirus, de buena eficacia (RRV-TV, Rotashield® Wyeth Lederle Vaccines, U.S.A.) y en marzo de 1999 fue recomendada para el uso rutinario en niños sanos. Sin embargo, en octubre de 1999, la vacuna fue retirada debido a una asociación de invaginación intestinal de aproximadamente 1 de cada 10.000 vacunados identificada después de su aplicación.<sup>5</sup>

En 2006, se autorizaron dos nuevas vacunas vivas atenuadas orales contra rotavirus: la vacuna antirrotavírica humana monovalente (Rotarix™) y la vacuna antirrotavírica reagrupada bovino-humana pentavalente (RotaTeq™). Ambas vacunas han presentado muy buenos perfiles de seguridad y eficacia en estudios clínicos a gran escala llevados a cabo en países occidentales industrializados y América Latina. Tras un seguimiento riguroso no se ha observado un aumento del riesgo de invaginación intestinal en los grupos tratados con una u otra vacuna.

La vigilancia y el seguimiento de los casos de infección por rotavirus, son esenciales para evaluar las necesidades de vacunación y su efecto en la reducción de la carga de morbilidad. Como las vacunas antirrotavirus están incluidas en los programas de vacunación, es una alta prioridad llevar a cabo una amplia vigilancia de seguridad poscomercialización para detectar una posible invaginación intestinal asociada a la vacuna en el grupo de edad afectado.

El presente trabajo se realizó con la finalidad de responder a la siguiente pregunta de investigación:

**¿Existe asociación entre la aplicación de la vacuna anti-rotavirus humana monovalente e invaginación intestinal en niños menores de un año en tres Hospitales Pediátricos de la ciudad de México durante el periodo agosto 2007-julio 2008?**

## **VII. Justificación**

La persistencia en la infancia de una alta morbilidad por rotavirus, tanto en países industrializados como en países en desarrollo e independientemente de la mejoría en las condiciones higiénicas y sanitarias y del uso generalizado de las soluciones de rehidratación oral, hace que la vacunación sea considerada como la única estrategia con posibilidad de impacto sobre la prevención de la enfermedad.

La vacunación de los niños menores de 5 años protegería personas en riesgo, disminuyendo repercusiones significativas en la epidemiología de la enfermedad. El desarrollo de una vacuna segura y eficaz, es por tanto una cuestión prioritaria.

El control de la seguridad de esta vacuna permitirá una evaluación más definitiva de la seguridad de las vacunas contra el rotavirus, esta es una cuestión fundamental para el éxito de un programa de vacunación por rotavirus regional y mundial.

Este es el primer proyecto de vigilancia de la seguridad en América Latina después de la concesión de licencias.

## **VIII. Objetivos**

### *7.1 Objetivo general*

- Determinar si existe asociación entre la aplicación de la vacuna anti-rotavirus humana monovalente e invaginación intestinal en niños menores de un año en tres Hospitales Pediátricos de la ciudad de México durante el periodo agosto 2007-julio 2008

### *7.2 Objetivos específicos*

- Determinar si existe un aumento en el riesgo de presentar invaginación intestinal dentro de 1 a 7 días posterior a la aplicación de la vacuna oral anti-rotavirus humana monovalente en menores de un año. en tres Hospitales Pediátricos de la ciudad de México durante el periodo agosto 2007-julio 2008
- Determinar se existe aumento en el riesgo de invaginación intestinal 1 a 21 días posterior a la aplicación de la vacuna oral anti-rotavirus humana monovalente en menores de un año en tres Hospitales Pediátricos de la ciudad de México durante el periodo agosto 2007-julio 2008.

## **IX. Hipótesis**

La aplicación de la vacuna anti-rotavirus humana monovalente no esta asociada a la presencia de invaginación intestinal en menores de un año vacunados con este biológico.

## **X. Metodología**

### *Tipo y diseño de estudio*

Se realizó un estudio multicéntrico observacional, analítico de casos y controles para determinar la asociación entre la aplicación de la vacuna anti-rotavirus humana monovalente en menores de un año e invaginación intestinal.

Este estudio se siguió de cerca los casos de invaginación intestinal, mediante el establecimiento de una revisión retrospectiva de expedientes del periodo 2006-2007 de los hospitales participantes para identificar los casos de invaginación intestinal en menores de una año y su relación con el estado vacunal, luego se estableció un programa de vigilancia activa para identificar casos de invaginación intestinal y su relación con el estado vacunal de niños menores de un año, esta incluyó revisión de los registros, visita diaria a las salas de emergencia pediátrica para identificar a los niños con invaginación que fueron admitidos al hospital. También se obtuvieron controles vecinales libres de enfermedad así como su estado de vacunación. La vigilancia de los datos se analizaron mediante el uso del método: casos control para determinar si la vacunación por rotavirus se asocia con un aumento del riesgo de invaginación intestinal.

Para la identificación de casos y controles se siguieron los siguientes pasos:

1. Vigilancia activa para identificar a los niños menores de un año con invaginación intestinal que fueron admitidos al hospital.
2. Una vez identificado el caso, se contactó al padre o tutor del niño en el hospital, si el niño continuaba hospitalizado, o en el hogar del niño, si este fue dado de alta.

Se explicó el programa de evaluación a los padres o tutores, se presentó el formato de enrolamiento para casos potenciales (Anexo 1). Se completó un formulario de casos (Anexo 4), incluyendo la información sobre estado de vacunación, la aparición de la enfermedad, gravedad del caso y los posibles factores de riesgo.

3. Si el niño sólo recibió la primera dosis de vacuna oral de rotavirus, se realizará una visita de seguimiento al hogar del niño a los 6 meses de edad para obtener una actualización de su registro de vacunación. Esto se hizo con el fin de evaluar la información acerca de la segunda dosis de vacunación.
4. Controles (vecindarios): Se realizó la visita al vecindario del caso para registrar a un máximo de cuatro controles pareados por caso registrado durante la semana anterior. Se seleccionó al primer niño nacido  $\pm$  30 días a partir la fecha de nacimiento del paciente. Se procedió al llenado del formato de reporte de control. (Anexo 5).

### **Proceso de Consentimiento**

Se proporcionó a los padres información acerca de los antecedentes básicos de la evaluación del estudio y se realizó el examen del documento de consentimiento informado con ellos (anexos 6-7). El documento fué leído en voz alta a los padres o tutores y se les pidió que proporcionen la documentación escrita del consentimiento informado.

### *Definición de universo*

**Criterio de selección de hospitales participantes:** Hospital General, Pediátrico o de Alta Especialidad, que haya registrado el mayor número de casos de invaginación intestinal en el periodo 2006 a 2007 en niños menores de 1 año de edad.

De acuerdo a este criterio, los Hospitales seleccionados para el estudio fueron:

- Hospital Pediátrico de Moctezuma
- Instituto Nacional de Pediatría
- Hospital Infantil de México “Federico Gómez”



## **Definición de caso**

Se ha demostrado que el 85% de todos los casos de invaginación reúnen los criterios del Nivel 1 de la Colaboración Brighton (es decir, casos "definitivos").

### **Nivel 1 de evidencia o caso "definitivo"**

- Demostración de la invaginación del intestino en cirugía (en ausencia de otra causa primaria como vólvulo o estenosis pilórica)
- Demostración de la invaginación del intestino por aire o líquido de contraste enema.
  
- Demostración de una masa intra-abdominal por ultrasonido abdominal con criterios específicos, que está demostrado y se reduce por enema hidrostático en ultrasonido.
- Demostración de la invaginación intestinal en la autopsia.

### **Criterios de inclusión: caso**

Fueron seleccionados los casos que cumplieron los siguientes requisitos:

1. Definición de casos de invaginación utilizando los criterios de Nivel 1 Brighton.
2. 6 a 35 semanas de edad.

### **Criterios de exclusión: caso**

1. Incapacidad para contactar con los padres o persona responsable de su cuidado para obtener el consentimiento informado.
2. Edad mayor a 35 semanas

### **Criterios de inclusión: control**

Fueron seleccionados los controles que cumplieron los siguientes requisitos:

1. Nacer dentro de los  $\pm 30$  días de la fecha de nacimiento del paciente caso.
2. Los niños que viven en el mismo vecindario, del caso-paciente, durante al menos un mes antes del ingreso hospitalario del paciente con invaginación intestinal.

### **Criterios de exclusión: control**

1. La incapacidad para contactar con los padres o persona responsable de su cuidado.
2. Niño vive en la misma casa, del caso.

### **Diseño muestral**

En el marco muestral se incluyeron los siguientes Hospitales Pediátricos: Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil de México y Hospital Infantil Moctezuma. La muestra fue por conveniencia dado que los hospitales seleccionados ofrecen mayor probabilidad de detectar casos de invaginación intestinal en menores de un año.

Los cálculos del tamaño de muestra propuestos para el proyecto, se realizaron mediante el método de proporción de probabilidad. Los cálculos se realizaron usando suposiciones conservadoras y se basaron en el esquema de administración de vacuna Rotarix.

- La longitud de la ventana de riesgo postvacunación para todas las dosis por sujeto se consideró de 14 días (7 días para cada dosis).
- Las suposiciones se basaron en las recomendaciones de dos dosis para la vacuna Rotarix con esquema a los 2 y 4 meses de edad con máxima edad de administración a los 6 meses.
- Se supuso una tasa de cobertura de la vacuna del 42%, sin embargo, parece ser un estimado conservador que incrementará durante el progreso del monitoreo.

Se estimó una muestra de 36 casos para identificar una razón de momios de 3 con un poder estadístico de 80% y una probabilidad de error tipo I de 5% o menor. Estos cálculos asumen una cobertura de vacunación de 42%, una prueba de hipótesis a una cola. Se identificaran cuatro controles por caso, obteniendo un total de 144 controles.

### **Definición de variables**

1. Variable independiente: Antecedente vacunal con la vacuna antirrotavirus humana monovalente.
2. Variable dependiente: Invaginación intestinal confirmada (Definición Colaboración Brighton).

### **Operacionalización de variables**

<b>Variable independiente</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable y escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
<b>Antecedente vacunal con la vacuna anti-rotavirus humana monovalente</b>	Vacuna monovalente de virus vivos atenuados de <i>Rotavirus</i>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No

<b>Variable dependiente</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable y escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
<b>Invaginación intestinal</b>	Invaginación intestinal confirmada	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No

<b>Otras variables</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable y escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
<b>Género</b>	Características del sexo del caso	Cualitativa Nominal Dicotómica	<b>Femenino</b> <b>Masculino</b>
<b>Edad</b>	Número de meses del individuo caso	Cuantitativa Discreta	<b>Menores de un año</b>
<b>Fecha del reporte</b>	Día, mes y año en el que se notificó el caso	Cuantitativa Discreta	<b>01-08-07</b> <b>31-07-08</b>
<b>Hospitales Pediátricos</b>	Hospitales seleccionados para la búsqueda de casos de invaginación intestinal	Cualitativa Nominal Politómica	<b>INP</b> <b>HIM</b> <b>Hospital</b> <b>Pediátrico</b> <b>“Moctezuma”</b>

### **Análisis Estadístico**

Se calculó la razón de momios (RM) para cuantificar la asociación de la vacuna monovalente humana anti-rotavirus con invaginación intestinal y se evaluó la probabilidad de que dicho valor esté determinado por el azar a través de intervalos de confianza de 95% y a través de prueba de hipótesis de Ji de Mantel y Haenszel con probabilidad de error tipo I menor a 5%. Para determinar si la clasificación de los menores en subgrupos en función de otras variables que pueden modificar el riesgo de invaginación intestinal, se calculará por separado la RM para cada uno de esos subgrupos (por edad, sexo, número de dosis de vacuna antirrotavirus, vacunación con vacuna de poliovirus oral y tiempo de administración de VPO).

Se construirá un modelo de regresión logística para estimar la RM de la vacunación para invaginación durante 1-7 días y de 1 a 21 días después de la vacunación.

Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS V12.

### **XI. Consideraciones éticas**

Se obtuvo la información requerida para el presente trabajo del padre o tutor de los casos, a los cuales se facilitó información sobre el estudio tanto verbalmente como por escrito.

Se solicitó el consentimiento firmado para la participación en el proyecto. Toda la información obtenida fue manejada en forma confidencial solo para fines del estudio.

## XII. Resultados

Desde el 1º de Agosto de 2007 al 30 de Julio de 2008 se han identificado 124 casos de invaginación intestinal de los cuáles 75 (60,4 %) corresponden al género masculino y 49 (39,5 %) al género femenino.

Fueron recolectados 96 controles, de los cuáles 49 (47,9%) corresponden al género masculino y 47 (48,9) % al género femenino. (Cuadro 5).

La muestra obtenida hasta el presente análisis nos permitió realizar 24 pareamientos con cuatro controles por cada caso.

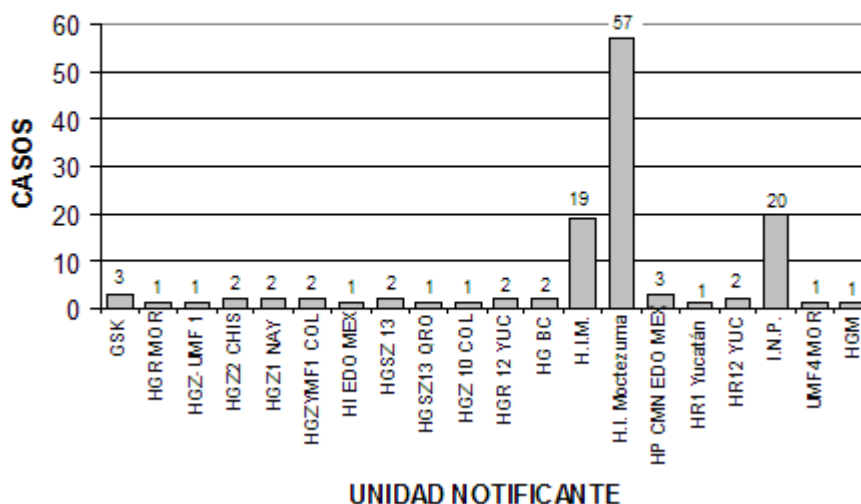
**Tabla 5**

**Distribución de casos de y controles de acuerdo a género**

	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL
HOMBRES	75	60.48	49	51.04	124
MUJERES	49	39.52	47	48.96	80
TOTAL	124	100.00	96	100.00	204

**Gráfica 13**

**FRECUENCIA DE CASOS DE INVAGINACIÓN  
INTESTINAL POR UNIDAD NOTIFICANTE  
PERIODO 2005-2008**



En la gráfica anterior observamos que el Hospital Infantil Moctezuma fue el que reportó el mayor número de casos 45,9 % (57), seguido por el Instituto Nacional de Pediatría 16,12 % (20) y el Hospital Infantil de México con 15,3% (19) durante el periodo 2005-2008.

**Tabla 6.**

**Distribución de casos de invaginación intestinal de acuerdo a la forma de identificación**

IDENTIFICACIÓN DE CASOS	REVISIÓN RETROSPECTIVA	%	VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	%	TOTAL
	99	79.8	26	21	124

Fueron identificados 99 (79,8%) casos de invaginación intestinal a través de revisión retrospectiva y 26 (21%) a través de vigilancia epidemiológica activa.

**Tabla 7.**

**Distribución de acuerdo a criterios de definición de caso de la Colaboración Brighton**

	CASOS	%
INVAGINACIÓN INTESTINAL EN LA CIRUGÍA	94	75.81
INVAGINACIÓN INTESTINAL POR ENEMA CONTRASTADO	26	20.97
MASA INTRAABDOMINAL POR ULTRASONIDO ABDOMINAL	4	3.23
TOTAL	124	100

De acuerdo a los criterios de definición de caso se demostró invaginación intestinal en la cirugía en 94 (75,8%) casos, 26 (20,97%) casos por enema contrastado de aire y 4 casos (3,23%) a través de la demostración de masa intraabdominal por el ultrasonido abdominal.

**Tabla 8**

**Casos de invaginación intestinal en los que se requirió como tratamiento cirugía**

CASOS DE INVAGINACIÓN INTESTINAL DONDE SE REQUIRÍO			
CIRUGÍA	%	RESECCIÓN INTESTINAL	%
90	72.58	15	16.67

De los 124 casos estudiados 90 (72,52%) requirió cirugía y en el 15% de ellos se realizó resección intestinal.

**Tabla. 9**

**Distribución de casos de acuerdo a la edad de inicio**

CASOS	MEDIA	MAXIMO	MÍNIMO
EDAD DE INICIO (MESES)	5,27	7,97	0,16

La media de edad de inicio de los casos de invaginación intestinal fue de 5,27 meses con un máximo de 7,97 meses y un mínimo de 0.16 días.

**Tabla 10**

**Estado Vacunal con biológicos orales antirrotavirus y antipoliomielitis**

ESTADO VACUNAL. NÚMERO DE MENORES CON DOSIS APLICADAS				
DOSIS	CASOS	%	CONTROLES	%
ROTAVIRUS 1	46	37.10	87	90.63
ROTAVIRUS 2	24	19.35	70	72.92
OPV 0	1	0.81	78	81.25
OPV 1	27	21.77	62	64.58
OPV 2	25	20.16	35	36.46
OPV 3	15	12.10	3	3.13

El 37% (46) de los casos recibió la primera dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente y el 19,35% (24) recibió la segunda dosis.

El 90,6% de los controles recibió la primera dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente y el 72,92% recibió la segunda dosis observando un incremento de la cobertura de vacunación.

**Tabla 11**

**Casos y controles con menos de 7 y 21 días de ser vacunados con alguna dosis de vacuna antirrotavirus**

	CASOS	%	CONTROLES	%
ROTAVIRUS DOSIS 1 < 7 DIAS POSTVACUNADO	6	4.84	1	1.04
ROTAVIRUS DOSIS 1 < 21 DIAS POSTVACUANDO	11	8.87	3	3.13
ROTAVIRUS DOSIS 2 < 7 DIAS POSTVACUNADO	3	2.42	5	5.21
ROTAVIRUS DOSIS 2 < 21 DIAS POSTVACUNADO	10	8.06	12	12.50

Respecto a la primer dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente, el 4.84% (6) de los casos de invaginación intestinal confirmada iniciaron la patología dentro de los siete días posteriores y 8.87% (11) de los casos de invaginación intestinal confirmada iniciaron la patología dentro de los 21 días post-vacunación.

Con relación a la segunda dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente el 2.42% (3) de los casos de invaginación intestinal confirmada iniciaron la patología dentro los siete días posteriores y el 8.06% (10) casos iniciaron la patología dentro del periodo de 21 días después de recibir dicha vacuna.

Respecto a la primera dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente el 1% (1) de los controles se encontraron en la ventana de riesgo hipotética de 7 días y el 3.13% (3) de los controles en la ventana de riesgo hipotética de 21 días cuando sus casos correspondientes iniciaron el padecimiento.

Con relación a la segunda dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente, el 5 % (5) de los controles se encontraron en la ventana de riesgo hipotética de 7 días y el 13% (12) de los controles en la ventana de riesgo hipotética de 21 días cuando sus casos correspondientes iniciaron la sintomatología.



**Tabla 12**  
**Estimaciones de riesgo de desarrollo de invaginación intestinal por vacunación con rotavirus**

	RM	$\chi^2_{mi}$	IC95%		p
			Inferior	Superior	
Vigilancia a los 7 días	2.75	0.68	0.25	30.72	0.41
Vigilancia a los 7 días y 1ra. Dosis	-	-	-	-	-
Vigilancia a los 7 días y 2da. Dosis	0.80	0.09	3.34	0.19	0.76
Vigilancia a los 21 días	1.63	0.12	0.10	26.65	0.73
Vigilancia a los 21 días y 1ra. Dosis	2.67	0.31	0.09	83.08	0.58
Vigilancia a los 21 días y 2da. Dosis	0.90	0.04	2.43	0.33	0.84

El riesgo de que un menor presente invaginación intestinal en el periodo de ventana de 7 días es de 2.75 veces que aquellos que no la recibieron, sin embargo esto no es estadísticamente significativo debido a que se tiene un IC 95% de 0.25-30.72; p =0.41.

El riesgo de presentar invaginación intestinal en el periodo de ventana de 21 días es de 1.63 veces que aquellos que no recibieron la vacuna, IC 95% 0.10-26.65;p=0.41.

No se pudo realizar el cálculo para la ventana de riesgo menor a 7 días con la primera dosis de la vacuna.

El riesgo de que un menor presente la patología en el periodo de ventana de 21 días después de haber recibido la primera dosis es de 2.67 veces que aquellos que no recibieron la vacuna con un IC 95% de 83.08-0.58; p=0.58.

Con relación a la segunda dosis de vacuna antirrotavirus humana monovalente en el periodo de ventana inferior a 7 días el riesgo de que un menor padezca invaginación intestinal es de 0.80 con un IC al 95% entre 3.34-0.19; p=0.76.

El riesgo de que un menor presente invaginación intestinal en el periodo de ventana de 21 días después de la aplicación de la segunda dosis es de 0.90 con un IC al 95% entre 2.43-0.33; p=0.84.

No se construyó la regresión logística debido a que no hubo significancia estadística.

Cabe mencionar que el poder del estudio con este análisis preliminar es de 0.042

### **XIII. Discusión**

El camino de desarrollo de vacunas antirrotavirus ha sido largo y tortuoso. Los esfuerzos han dado resultado y el mundo tiene hoy dos nuevas vacunas avaladas por estudios sólidos de gran envergadura. Tanto Rotateq® como Rotarix® han demostrado ser seguras y conferir protección significativa contra los serotipos de rotavirus de mayor prevalencia en el mundo.<sup>105</sup>

En el estudio realizado no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la aplicación de la vacuna antirrotavirus humana monovalente e invaginación intestinal en las ventanas de riesgo < de 7 y 21 días posteriores a la administración de ninguna de las dos dosis.

Los resultados coinciden con los estudios de Fase II que demostraron igual riesgo de invaginación intestinal entre vacunados y niños que recibieron placebo (3 casos en 9.670 dosis de vacuna y un caso en 3.600 dosis de placebo para una incidencia de 0,06% en ambos grupos).

El estudio de Fase III con más de 63.000 niños enrolados se realizó en 11 países latinoamericanos y en Finlandia durante el año 2003 y 2004, con el objetivo primario de determinar la seguridad de la vacuna.

Los casos de invaginación intestinal ocurridos hasta los 6 meses de edad fueron 16/31.673 receptores de placebo y de 9/31.552 vacunados para un riesgo relativo de 0,56 (95%CI: 0,25; 1,24). Durante la ventana de 30 días después de las dosis 1 y 2 ocurrieron 7 casos en el grupo placebo y 6 en niños vacunados. Se demostró así en forma concluyente que Rotarix® no se asocia con invaginación intestinal.

Los resultados coinciden con el ensayo clínico de seguridad a gran escala realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el que se incluyeron 63225 sujetos. Este estudio puso en evidencia que no existía aumento del riesgo de invaginación intestinal en el grupo vacunado con Rotarix cuando se comparó con el grupo placebo<sup>108</sup>

#### **XIV. Conclusiones:**

Con los resultados preliminares del estudio podemos decir que la vacuna antirrotavirus humana monovalente demostró ser segura con respecto al riesgo de invaginación intestinal.

Respecto a la ausencia de aumento de riesgo de invaginación puede estar en relación con la menor edad a la que se han administrado estas vacunas respecto a Rotashield® y en el caso de Rotarix® con ser ésta una cepa de rotavirus humano.

El impacto potencial de estas vacunas en la disminución de la morbimortalidad infantil es claro y significativo, especialmente en los países más pobres del mundo.

La introducción de estas vacunas deberá acompañarse de sistemas de vigilancia centinela tanto para monitorizar la incidencia de invaginación intestinal u otros efectos adversos y su impacto en la disminución de enfermedad y en la dinámica de circulación de serotipos por la posible emergencia de nuevas cepas. Este requisito, necesario para toda nueva vacuna en un mundo moderno, permitirá responder en forma oportuna a cualquier evento no esperado así como a cambios epidemiológicos ó virológicos hoy no vislumbrados, que pudieran requerir a futuro de modificaciones de las vacunas o de los esquemas de vacunación.

La disponibilidad de estas vacunas hace que la gastroenteritis por rotavirus pueda ser considerada como la enfermedad prevenible por vacunación más frecuente entre los niños.

## **XV. Recomendaciones:**

La principal finalidad de los programas de vacunación contra rotavirus es la prevención de la mortalidad y las afecciones graves provocadas por estos virus.

Las vacunas actuales frente a Rotavirus Rotarix™ y RotaTeq™ han mostrado una eficacia cercana al 100% frente a las gastroenteritis graves por Rotavirus y del 80% frente a cualquier forma de este tipo de gastroenteritis (graves y leves) y sus efectos adversos no han sido más frecuentes que los grupos placebo.

La supuesta relación de una vacuna frente a Rotavirus comercializada en 1998 en EEUU con la invaginación intestinal ha sido totalmente descartada en las dos nuevas vacunas que existen en la actualidad.

Reforzar la vigilancia y el seguimiento de los casos de infección por rotavirus, preferiblemente mediante centros de vigilancia “centinela”, son esenciales para evaluar las necesidades de vacunación y su efecto en la reducción de la carga de morbilidad.

Se recomienda que las vacunas antirrotavíricas se introduzcan en asociación con una vigilancia poscomercialización nacional rigurosa. La realización de estudios bien diseñados de seguridad poscomercialización de las nuevas vacunas antirrotavíricas en lugares cuidadosamente seleccionados será esencial para evaluar cualquier posible asociación de estas vacunas con problemas de invaginación intestinal en el grupo de edad afectado.

Independientemente del plan de aplicación de la vacunación contra rotavirus, una estrategia coordinada de prevención y tratamiento de las enfermedades diarreicas infantiles obligará a mejorar las condiciones de higiene y saneamiento, así como a sensibilizar sobre las terapias de rehidratación oral, la administración de suplementos de zinc y otros tratamientos eficaces y posibilitar el acceso a los mismos.

Dada la tasa basal de invaginación intestinal espontánea y el gran número de niños incluidos en los programas nacionales de vacunación, cabe prever que se presenten casos espontáneos de invaginación intestinal tras la vacunación contra rotavirus.

No obstante, y puesto que la invaginación intestinal espontánea no afecta a los niños menores de 12 semanas, se recomienda continuar con las recomendaciones internacionales para la aplicación de estas vacunas:

La vacuna Rotarix™ se administra en 2 dosis orales a lactantes de 2 a 4 meses aproximadamente. La primera dosis puede administrarse ya a las 6 semanas de edad y no debe posponerse más allá de las 12 semanas. El intervalo entre ambas dosis debe ser de al menos 4 semanas. La administración de las dos dosis ha de realizarse antes de las 16 semanas de edad y nunca después de las 24 semanas.

En cuanto a RotaTeq™, la pauta recomendada es de 3 dosis orales a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis ha de administrarse entre las 6-12 semanas de edad y las siguientes a intervalos de 4-10 semanas. No debe iniciarse la vacunación en lactantes mayores de 12 semanas. Las 3 dosis deberán administrarse antes de las 32 semanas de edad.

El riesgo de invaginación intestinal es potencialmente mayor cuando la primera dosis de estas vacunas se administra a lactantes mayores de 12 semanas; por ello, las actuales vacunas antirrotavíricas no deben utilizarse en las campañas de vacunación de puesta al día, en las que puede ser difícil determinar la edad exacta de los niños por vacunar y se corre el riesgo de administrar por error una primera dosis a niños de más de 12 semanas.

## XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Parashar U D, Hummelman E G, Bresee J S, Miller M A, Glass R I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
- 2.- Parashar U D, Bresee J S, Glass R I. The global burden of diarrhoeal disease in children. *Bull World Health Org* 2003; 81: 236.
- 3.- Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-2):1-23.
4. American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 1998;102:1483-91.
5. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infant given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
6. OMS. Informe del Comité Consultivo Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas. *WER* 2006; N°2:1-12.
7. Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodríguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S149-S155.
8. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America: anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:371-7. 64. Organización Panamericana de la Salud. 2007.
9. Guía Práctica OPS. Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus. 2007.
10. Bishop, R. F., G. P. Davidson, I. H. Holmes, and B. J. Ruck. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. *Lancet* 1973;1281-1283.
11. Adams, W. R. y Kraft, L. M. Epizootic diarrhea of infant mice: identification of the etiologic agent. *Science* 1963;141, 359-360.
12. Mebus, C. A., Underdahl, N. R., Rhodes, M. B. y Twiehaus, M. J. Further studies on neonatal calf diarrhea virus. *Proc Annu Meet USA Anim Health Assoc.* 1969;73, 97-99.
13. Estes, M. K., and D. Y. Graham. Rotavirus antigens. *Adv Exp Med Biol.* 1985;185:201-214.

14. Prasad, B. V., G. J. Wang, J. P. Clerx, and W. Chiu. Three-dimensional structure of rotavirus. *J Mol Biol.*1988; 199:269-275.
15. Both, G. W., A. R. Bellamy, and D. B. Mitchell . Rotavirus protein structure and function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994;185:67-105.
16. Estes, M. K., D. Y. Graham, E. M. Smith, and C. P. Gerba. Rotavirus stability and inactivation. *J. Gen. Virol.*1979;403-408.
17. Vaughn, J. M., Y. S. Chen, and M. Z. Thomas. Inactivation of human and simian rotaviruses by chlorine. *Appl Environ Microbiol.*1986; 51:391-394.
18. Kurtz, J. B., T. W. Lee, and A. J. Parsons. The action of alcohols on rotavirus, astrovirus and enterovirus. *J Hosp Infect.*1980; 1:321-325.
19. Kapikian, A., Hoshino, Y. y Chancock, R. M. (2001). Rotaviruses. En *Fields Virology.* 1985; 1787-1883.
20. Hung, T., Chen, G. M., Wang, C. G., Chou, Z. Y., Chao, T. X., Ye, W. W., Yao, H. L. y Meng, K. H. Rotavirus-like agent in adult non-bacterial diarrhoea in China. *Lancet* 1983 ;2, 1078-9.
21. Krishnan, T., Sen, A., Choudhury, J. S., Das, S., Naik, T. N. y Bhattacharya, S. K. Emergence of adult diarrhoea rotavirus in Calcutta, India. *Lancet* 1999; 353, 380-1.
22. Mackow, E. R. Group B and C rotaviruses. En *Infectious of gastrointestinal tract.* Editado por M. J. Blaster, P. D. Smith y J. I. Ravdin. New York: Raven Press.
23. Otsu, R. A mass outbreak of gastroenteritis associated with group C rotaviral infection in schoolchildren. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1998; 21, 75-80.
24. Greenberg, H., McAuliffe, V., Valdesuso, J., Wyatt, R., Flores, J., Kalica, A., Hoshino, Y. y Singh, N. Serological analysis of the subgroup protein of rotavirus, using monoclonal antibodies. *Infect Immun* 1983; 39, 91-9.
25. Mohammed, K. A., el Assouli, S. M. y Banjar, Z. M. Human rotavirus subgroups and serotypes in children with acute gastroenteritis in Saudi Arabia from 1988 to 1992. *J Med Virol* 1994; 44, 237-42.
26. Lopez, S., Espinosa, R., Greenberg, H. B. y Arias, C. F. Mapping the subgroup epitopes of rotavirus protein VP6. *Virology* 1994;204, 153-62.165
27. Hoshino, Y. y Kapikian, A. Z. Classification of rotavirus VP4 and VP7 serotypes. *Arch Virol* 1996; Suppl 12, 99-111.

28. Pickering, L. K., Bartlett, A. V., Reves, R. R. and Morrow, A. Asymptomatic excretion for rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers. *Journal of pediatrics* 1988; 112, 361-365.
29. Keswick, B.H., Pickering, L.K., Dupont, H.L. and Woodward. W. E. Survival and detection of rotaviruses on environmental surfaces in care centers. *Applied and Environmental Microbiology* 1983;46:813-816.
30. Abad, F. X., Plintó, R. M. and Bosh, A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Applied and Environmental Microbiology* 1994; 60: 3704-3710.
31. Black, R. E., Dykes, A.C. and Anderson K.E. Handwashing to prevent diarrhea in day care-centers. *The American Journal of epidemiology* 1981; 113:445-451.
32. Gratacap-Cavallier, B., Genoulaz, O., Brengel-Pesce, K., Soule, H., Innocenti-Francillard, P., Bost, M., Gofiti, L., Zmirou, D. and Segeneurin, J.M. Detection of human and animal rotavirus sequences in drinking water. *Applied and Environmental Microbiology* 2000; 66: 2690-2692.
33. Nakagomi, O. and Nakagomi T. Interspecies transmission of rotaviruses studied from the perspective of genogroup. *Microbiology and immunology* 1993; 37:337-348.
34. Das, B.K., Gentsch, J. R., Cicirello, H. G., Woods, P. A., Gupta, A., Ramachandram, M., Kumar, R., Bhan, M. K. and Glass, R.I. Characterization of rotaviruses strains from newborns in New Delhi, India. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32:1820-1822.
35. Estes, M. K. Rotaviruses and their replication. In D. M. Knipe. P. M. Howley (ed) *Fields Virology* 2000; 4rd edition vol 2: 1747-1785. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, P.A.
36. Mendez, E., Lopez, S., Cuadras, M. A., Romero, P. y Arias, C. F. Entry of rotaviruses is a multistep process. *Virology* 1999; 263, 450-9.
37. Mendez, E., C. F. Arias, and S. Lopez. Binding to sialic acids is not an essential step for the entry of animal rotaviruses to epithelial cells in culture. *J Virol.* 1993;67:5253-5259.
38. Ciarlet, M., and M. K. Estes. Human and most animal rotavirus strains do not require the presence of sialic acid on the cell surface for efficient infectivity. *J Gen Virol.* 1999; 80:943-948.
39. Coulson, B. S., S. H. Londrigan, and D. J. Lee. Rotavirus contains integrin ligand sequences and a disintegrin-like domain implicated in virus entry into cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:5389-5394.



40. Guerrero, C. A., E. Mendez, S. Zarate, P. Isa, S. Lopez, and C. F. Arias. Integrin b3 mediates rotavirus cell entry Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97:14644-14649.
41. Guerrero, C. A., D. Bouyssounade, S. Zarate, R. Espinosa, P. Romero, E. Mendez, S. López, and C. F. Arias. The heat shock cognate protein 70 is involved in rotavirus cell entry J Virol. 2002; 76:4096-4102.
42. Fukuhara, N., O. Yoshie, S. Kitaoka, and T. Konno. Role of VP3 in human rotavirus internalization after target cell attachment via VP7. J Virol. 1988; 62:2209-2218.
43. Kaljot, K. T., R. D. Shaw, D. H. Rubin, and H. B. Greenberg. Infectious rotavirus enters cells by direct cell membrane penetration, not by endocytosis. J Virol. 1988; 62:1136-1144.
44. Suzuki, H., S. Kitaoka, T. Sato, T. Konno, Y. Iwasaki, Y. Numazaki, and N. Ishida. Further investigation on the mode of entry of human rotavirus into cells. Arch Virol. 1986; 91:135-144.
45. Cohen, J., J. Laporte, A. Charpilienne, and R. Scherrer. Activation of rotavirus RNA polymerase by calcium chelation. Arch. Virol. 1979; 177-182.
46. Bass, D. M., M. R. Baylor, C. Chen, E. M. Mackow, M. Bremont, and H. B. Greenberg. Liposome-mediated transfection of intact viral particles reveals that plasma membrane penetration determines permissivity of tissue culture cells to rotavirus. J Clin Invest. 1992; 90:2313-20.
47. Sandino, A. M., M. Jashes, G. Faundez, and E. Spencer. Role of the inner protein capsid on in vitro human rotavirus transcription. J Virol. 1985;60:797-802.
48. Taraporewala, Z., D. Chen, and J. T. Patton. Multimers formed by the rotavirus nonstructural protein NSP2 bind to RNA and have nucleoside triphosphatase. activity J. Virol. 1999;73:9934-9943.
49. Poncet, D., S. Laurent, and J. Cohen. Four nucleotides are the minimal requirement for RNA recognition by rotavirus non-structural protein NSP3. Embo J. 1994; 13:4165-4173.
50. Au, K. S., W. K. Chan, J. W. Burns, and M. K. Estes. Receptor activity of rotavirus nonstructural glycoprotein NS28. J Virol. 1989; 63:4553-62.
51. Ruiz, M. C., T. S. Alonso, A. Charpilienne, M. Vasseur, F. Michelangeli, J. Cohen, and F. Alvarado. Rotavirus interaction with isolated membrane vesicles. J Virol. 1994; 68:4009-4016.

52. Tian, P., Ball, J. M., Zeng, C. Q. y Estes, M. K. The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 possesses membrane destabilization activity. *J Virol* 1996; 70, 6973-81.
53. Browne, E. P., Bellamy, A. R. y Taylor, J. A. Membrane-destabilizing activity of rotavirus NSP4 is mediated by a membrane-proximal amphipathic domain. *J Gen Virol* 2000; 81, 1955-9.
54. Huang, H., Schroeder, F., Estes, M. K., McPherson, T. y Ball, J. M. The interaction(s) of rotavirus NSP4 C-terminal peptides with model membranes. *Biochem J* 2004; 380, 723-33.
55. Poruchynsky, M. S., C. Tyndall, G. W. Both, F. Sato, A. R. Bellamy, and P. H. Atkinson. Deletions into an NH2-terminal hydrophobic domain result in secretion of rotavirus VP7, a resident endoplasmic reticulum membrane glycoprotein. *J Cell Biol.*1985; 101:2199-2209.
56. Jourdan, N., M. Maurice, D. Delautier, A. M. Quero, A. L. Servin, and G. Trugnan 1997. Rotavirus is released from the apical surface of cultured human intestinal cells through nonconventional vesicular transport that bypasses the Golgi apparatus *Journal Of Virology.* 1997;8268-8278.
57. Cuadras, M. A. y Greenberg, H. B. Rotavirus infectious particles use lipid rafts during replication for transport to the cell surface in vitro and in vivo. *Virology* 2003; 313, 308-21.
58. Sapin, C., Colard, O., Delmas, O., Tessier, C., Breton, M., Enouf, V., Chwetzoff, S., Ouanich, J., Cohen, J., Wolf, C. y Trugnan, G. Rafts promote assembly and atypical targeting of a nonenveloped virus, rotavirus, in Caco-2 cells. *J Virol* 2002; 76, 4591-602.
59. Offit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: The skies are clearing. *J Infect Dis* 1996; 174:S59-64.
60. Feng N, Burns JW, Bracy L, Greenberg HB. Comparison of mucosal and systemic humoral immune responses and subsequent protection in mice orally inoculated with a homologous or a heterologous rotavirus. *J Virol* 1994; 68:7766-7773.
61. Jaimes MC, Rojas OL, González AM, Cajiao I, Charpilienne A, Pothier P, "et al". Frequencies of virus-specific CD4+ and CD8+ lymphocytes secreting gamma interferon after acute natural rotavirus infection in children and adults. *J Virol* 2002; 76:4741-4749.

62. Mazanec MB, Kaetzel CS, Lamm ME., Fletcher D, Nedrud JG. Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies. *Proc Nat. Acad Sci USA*; 1992; 89:6901-6905
63. Estes MK. Advances in molecular biology: Impact on rotavirus vaccine development. *J Infect Dis* 1996a; 174:S37-46.
64. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309:72-76.
65. Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. Protection from rotavirus reinfection: 2-years prospective study. *J Infect Dis*. 1991; 164:277-283.
66. Ward RL, Bernstein DI for the US Rotavirus Vaccine Efficacy Group Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. *J Infect Dis* 1994; 169:900-904.
67. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter - Campbell S, "et al". Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335:1022-1028.
68. Fischer TK, Valentiner-Branth P, Steinsland H, Perch M, Santos G, Aaby P, "et al". Protective immunity after natural rotavirus infections: a community cohort study of newborn children in Guinea-Bissau, West Africa. *J Infect. Dis* 2002; 186:593-597.
69. Mata L, Simhon A, Urrutia JJ, Kronmal RA, Fernández R, García B. Epidemiology of rotaviruses in a cohort of 45 Guatemalan Mayan Indian children observed from birth to the age of three years. *J Infect Dis* 1983; 148:452-461.
70. Offit PA. Correlates of protection against rotavirus infection and disease. In *Gastroenteritis viruses*. Novartis Foundation Symposium 238. Ed. by John Wiley & Sons, LTD, Chichester, England 2001; pp:106-124.
71. Grimwood K, Lund JCS, Coulson BS, Hudson IL, Bishop RF, Barnes GL. Comparison of serum and mucosal antibody responses following severe acute rotavirus gastroenteritis in young children. *J Clin Microbiol* 1988; 26:738-738.
72. Coulson B, Grimwood K, Masendyez P, "et al". Comparison of rotavirus immunoglobulin A coproconversion with other indices of rotavirus infection in a longitudinal study in childhood. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1367-74.G
73. Johansen K, Hinkula J, Espinoza F, Levi M, Zeng C, Rudén U, "et al". Humoral and cell-mediated immune responses in humans to the NSP4 enterotoxin of rotavirus. *J Med Virol* 1999; 59:369-377.

74. Taniguchi K, Urasawa T, Kobayashi N, Ahmed MU, Adachi N, Chiba S, "et al". Antibody response to serotype-specific and cross-reactive neutralization epitopes on VP4 and VP7 after rotavirus infection on vaccination. *J Clin Microbiol* 1991; 29:483-487.
75. O’Ryan ML, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Anti-rotavirus G type -specific and isotype-specific antibodies in children with natural rotavirus infections. *J Infect Dis* 1994; 169:504-511.
76. Chiba S, Nakata S, Ukae S, Adachi N. Virological and serological aspects of immune resistance to rotavirus gastroenteritis. *Clin Infect Dis* 1993; 16:S117-121.
77. Coulson BS, Grimwood K, Hudson IL, Barnes GL, Bishop RF. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfections with rotavirus. *J Clin Microbiol* 1992;30:1678-1684.
78. Franco MA, Greenberg HB. Challenges for rotavirus vaccine. *Virology* 2001; 281:153-155.
79. Chiba S, Nakata S, Urasawa T, Urasawa S, Yokoyama T, Morita Y, "et al". Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet* 1986;2:417-421.
80. Ward RL, Clemens JD, Knowlton DR, Rao MR, Van Loon FP, Huda N, "ET AL". Evidence that protection against rotavirus diarrhea after natural infection is not dependent on serotype-specific neutralizing antibody. *J Infect Dis* 1992; 166:1251-1257.
81. Clark HF, Glass RI, Offit PA. Rotavirus vaccines (Chapter 41). In: *Vaccines*. Ed. By Plotkin SA and Orenstein WA. 3rd Edition. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1999: Pp: 987-1005.
82. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis* 2001; 34:1351-1361.
83. Ada G. The immunology of vaccination (Chapter 3). In: *Vaccines*. Ed. by Plotkin SA and Orenstein WA. 3rd Edition. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1999:Pp: 28-39.
84. 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.
85. Rosé J, Franco M, Greenberg H. The immunology of rotavirus infection in the mouse. *Adv Virus Res* 1999; 51:203-235.

86. Rojas OL, González AM, González R, Pérez-Schael I, Butcher EC, Greenberg HB, "et al". Human rotavirus specific T cells: quantification by elispot and expression of homing receptors on CD4+T cell. Enviado a publicación.
87. Morris, A. P. y Estes, M. K. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 303-10.
88. Dong Y, Zeng CQ, Ball JM, Estes MK, Morris AP. The rotavirus enterotoxina NSP4 mobilizes intracellular calcium in human intestinal cells by stimulating phospholipase C-mediated inositol 1,4,5-trisphosphate production. *Proc NatlAcad Sci USA*1994; 3960-3965.
89. Davidson, G. P., Bishop, R. F., Townley, R. R., Holmes, I.H. and Ruck B.J. Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *The Lancet* 1975;1: 242-246.
90. Kapikian, A. Z., Wyatt. R. G. and Levine, M. M. Studies in volunteer with human rotaviruses. *Developments in Biological Standarizacion.* 1983;53: 209 – 218.
91. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Chanock RM, Kapikian AZ, Wyatt RG, Parrott RH: Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *Journal of Pediatrics* 1977; 91:188–193.
92. Champsaur H, Questiaux E, Prevot J, Henry-Amar M, Goldszmidt D, Bourjouane M, Bach C: Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. I. Virus shedding. *Journal of Infectious Diseases* 1984; 149:667–674.
93. Zahn M, Marshall GS. Clinical and epidemiological aspects of rotavirus infection. *Pediatr Ann* 2006; 35: 23–28.
94. World Health Organization, Rotavirus Vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 285–96.
95. Wyatt RG, Mebus CA, Yolken RH, Kalica AR, James Jr HD, Kapikian AZ, "et al". Rotaviral immunity in gnotobiotic calves: heterologous resistance to human virus induced by bovine virus. *Science* 1975; 203:548-550.
96. Lanata CF, Black RE, del Aguila R, Gil H, Verastegui G, Gerna G, "et al". Protection of Peruvian children against rotavirus diarrhea of specific serotypes by one, two or three doses of the RIT 4237 attenuated bovine rotavirus vaccine. *J Infect Dis* 1989; 159:452-459.

97. Midthun K, Kapikian AZ. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:423-434.
98. Clark HF, Offit PA, Ellis RW, Eiden JJ, Krah D, Shaw AR, Pichichero M, "et al". The development of multivalent bovine rotavirus (s train WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 1996; 174:S73 -80.
99. Midthun K, Greenberg HB, Hoshino Y, Kapikian AZ, Wyatt RG, Chanock RM. Reassortant rotaviruses as potential live rotavirus vaccine candidates. *J Virol* 1985; 53:949-954.
100. Kapikian 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. *J Infect Dis* 1996; 174:S65-72.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:577–581.
102. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:410–416
103. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344:564–572.
104. Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000; 8: 305–31.
105. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368: 323–32.
106. Bernstein DI, Ward RL. Rotarix: Development of a live attenuated monovalent human rotavirus vaccine. *Pediatr Ann* 2006; 35: 38–43.
107. Keating GM. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™). *Paediatr Drugs* 2006; 8: 389–95.
108. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11–22.
109. Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al, Brighton Collaboration Intussusception Working Group. *Vaccine* 2004; 22: 569–74.

110. Parashar UD, Holman RC, Cummings KC, et al. Trends in intussusception-associated hospitalizations and deaths among US infants. *Pediatrics*. 2000;106:1413–1421.
111. Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Batista-Márquez A, et al. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants. *Pediatrics* 2007; 120: 253–61.
112. Secretaría de Salud. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Diarrea por Rotavirus. 2001:21-22.

## XVII. ANEXOS

### Anexo 1

#### Formato para enrolamiento de CASOS POTENCIALES Monitoreo post-comercialización de la seguridad de la vacuna contra rotavirus (México)

Leer el siguiente párrafo a los casos potenciales: Nos gustaría comentarle acerca de un proyecto de investigación para estudiar la seguridad de una nueva vacuna. En 2006, México comenzó a usar una vacuna para prevenir la infección por un germen llamado rotavirus. Esta vacuna ha probado ser segura en grandes estudios incluyendo México. No obstante, desde que la vacuna se usa en México, la seguimos monitoreando estrechamente en busca de efectos adversos potenciales. Estamos tratando con menores que han padecido invaginación intestinal y con menores que no han padecido dicha enfermedad. Estamos tratando también con los padres de los menores para ver si sus hijos han recibido la nueva vacuna. Antes de que veamos más detalles del estudio y hagamos más preguntas, necesitamos hacerle tres preguntas para ver si su niño cumple con los criterios para el estudio.

#### 1. Criterios de Inclusión (Por favor lea todas las preguntas hasta alcanzar "DETENERSE" o "INCLUIR")

1.1 ¿El(la) menor tiene  $\geq 6$  y  $< 24$  semanas de edad?

SI

NO, **DETENERSE**

1.2 ¿El(la) menor cumple cualquiera de los siguientes criterios "DEFINITIVOS" de invaginación intestinal?

- Demostración de invaginación intestinal en cirugía (en ausencia de otra causa primaria como volvulus o estenosis pilórica); **O**
- Demostración de invaginación intestinal por enema de contraste líquido o aire; **O**
- Demostración de masa intraabdominal por ultrasonido abdominal con criterios específicos, esto es, prueba de ser reducido por edema hidrostático en ultrasonido postreducción; **O**
- Demostración de invaginación intestinal en autopsia

SI **Pase a la PREGUNTA 2**

NO, **DETENERSE, El(la) menor no cumple con los criterios definitivos para invaginación intestinal.**

#### 2. Criterios de Exclusión (excluir si el participante responde si a cualquiera de las preguntas en la sección 2)

2.1 ¿El padre o tutor está disponible y considera el ingreso al estudio?

SI, **INCLUIR—Por favor asigne número ID (Anexo 3) e ingrese al paciente.**

NO, **ESPECIFIQUE LA RAZÓN: \_\_\_\_\_ y DETENERSE.**

#### A completar por el entrevistador:

Participación en el estudio: 1  Aceptada 2  Rechazada

Si rechazada, ¿cuál fue la razón?

1  No tiene tiempo 2  No está interesado(a)

3  Temor de ingresar 4  Sin

razón 5. Otra razón: \_\_\_\_\_





## Anexo 2

### Formato para enrolamiento de CONTROLES VECINALES Monitoreo post-comercialización de la seguridad de la vacuna contra rotavirus (México)

**PARA LOS CONTROLES VECINALES, LEER LO SIGUIENTE:** Nos gustaría comentarle acerca de un proyecto para estudiar una vacuna introducida al programa de vacunación en México. En 2006, México comenzó a usar una vacuna para prevenir la infección con un germen llamado rotavirus. Estamos tratando con los padres de menores para ver si sus hijos han recibido la nueva vacuna. Antes de que veamos más detalles del estudio y hagamos más preguntas, es necesario hacerle tres preguntas para ver si su niño cumple los criterios par el estudio.

#### 1. Criterios de inclusión *(Por favor lea todas las preguntas hasta alcanzar “DETENERSE” I “INCLUIR”)*

- 1.1 ¿El(la) menor tiene  $\geq 6$  y  $< 24$  semanas de edad?  
O SI  
O NO, **DETENERSE**
- 1.2 ¿El(la) menor nació  $\pm 30$  días de la fecha de nacimiento del caso pareado?  
O SI  
O NO, **DETENERSE**
- 1.3 ¿El(la) menor ha vivido en este vecindario/colonia en las 4 semanas pasadas?  
O SI  
O NO, **DETENERSE**

#### 2. Criterios de exclusión *(excluir si el participante responde si a cualquier pregunta de la sección 2)*

- 2.1 ¿El padre o tutor está disponible y considera el ingreso al estudio?  
O SI, **INCLUIR**—Por favor asigne número ID (Anexo 3) y enrole al menor.  
O NO, **ESPECIFIQUE LA RAZÓN:** \_\_\_\_\_ y **DETENERSE.**

#### Completar por el entrevistador:

Participación en el estudio: 1  Aceptada                      2  Rechazada

Si rechazada, ¿cuál fue la razón?

- 1  No tiene tiempo                      2  No está interesado(a) 3  Temor de ingresar  
4  Sin razón                      5. Otra razón: \_\_\_\_\_

Anexo 3

**Formato para el registro de todos los CASOS potenciales de invaginación intestinal y CONTROLES**

ID - caso	Nombre	Fecha de nacimiento	Dirección y teléfono	Fecha de visita al Hospital	Antes de la primera entrevista, el niño recibió la segunda dosis de vacuna rotavirus ( <u>SI</u> ó <u>NO</u> )?	Fecha en la que el(la) menor cumple 6 meses de edad (fecha aproximada de segunda entrevista de seguimiento para actualizar el registro vacunal con la segunda dosis)	ID de los controles (si se confirmó el caso)
Caso-paciente 1							

**ANEXO 4**  
**CASO DE INVAGINACIÓN INTESTINAL**

1. **Identificación:** \_\_\_\_\_
2. **Fecha de nacimiento (DD-MM-AA):** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_
3. **El Paciente es niño ó niña?**
  - 1  Niño
  - 2  Niña
4. **Fecha de la entrevista (DD-MM-AA):** \_\_\_\_\_
5. **Como se obtuvo la identificación del caso?**
  - 1  Revisión retrospectiva
  - 2  Vigilancia epidemiológica

**6. Cumple el niño uno de los siguientes criterios para invaginación intestinal “DEFINIDA”?**

- \_\_\_ *Demostración de invaginación intestinal en la cirugía ( en ausencia de otra causa primaria como volvulus ó estenosis pilórica; ó*

\_\_\_ *Demostración de invaginación intestinal por enema contrastado de aire ó líquido; ó*

\_\_\_ *Demostración de una masa intraabdominal por ultrasonido abdominal con criterios específicos que se observa, se reduce por enema hidrostático ; ó*

\_\_\_ *Demostración de invaginación abdominal en la autopsia*

- O si **Proseguir con la pregunta 7**  
O no, **el niño no cumple los criterios definidos para invaginación intestinal.**  
**DETENER LA ENTREVISTA**

**7. Llenar toda la información solicitada**

- a. Nombre del Hospital: \_\_\_\_\_
- b. Fecha de los primeros síntomas \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_
- c. Fecha de admisión \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_ Hora de admisión aproximada: \_\_\_ : \_\_\_ (AM o PM)
- d. Fecha de egreso \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_ Hora de egreso aproximado: \_\_\_ : \_\_\_ (AM o PM)
- e. Destino: 1  Hogar 2  Traslado a otro hospital 3  Defunción 4  No se sabe

**8. Domicilio del niño ( Obtener la dirección completa que permitirá localizar a la familia)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

9. Número telefonico del padre ó tutor del niño: \_\_\_\_\_

10. Número telefónico alternativo ( por ejemplo de un familiar): \_\_\_\_\_

11. Fué necesaria la cirugía debido a invaginación intestinal?

- 1  Sí  
 2  No  
 3  No se sabe

**Si la respuesta es afirmativa pasar a la pregunta 12, si es negative pasar a la pregunta 13**

12. Se realice resección intestinal al niño?

- 1  Sí  
 2  No  
 3  No se sabe

**Si el niño continua hospitalizado (VIGILANCIA ACTIVA), PASAR A LA PREGUNTA 13 SI NO PASE A LA PREGUNTA 14**

13. El padre o tutor del niño tiene la cartilla de vacunación a la mano, ó en caso de estra hospitalizado el niño puede traerla?

- 1  Sí  
 2  No  
 3  No se sabe

14. Si la cartilla de vacunación del niño está disponible en el momento, llenar la información que a continuación se menciona.

Vacuna anti Rotavirus	¿Recibió la vacuna? (marcar una opción)			Fecha (llenar completamente)			Fuente del reporte (indicar la fuente para cada vacuna)			Centro de salud donde se vacunó.
	1= Sí	2= No	3= No sabe	Día	Mes	Año	1= Verbal*	2= Cartilla	3= Registro médico	
Dosis 1										
Dosis 2										
Dosis 3										
Vacuna oral antipoliomielitis				¿Recibió la vacuna? (marcar una opción)			Fecha (llenar completamente)			
				1= Sí	2= No	3= No sabe	Día	Mes	Año	
POLIO ORAL 0										
POLIO ORAL 1										
POLIO ORAL 2										
POLIO ORAL 3										

**15. Para todos los casos de egreso llevar a cabo los siguientes pasos para localizar a los padres y poder actualizar el registro de vacunación de la pregunta 14.**

- *Llamar al padre ó tutor al número telefónico proporcionado con un máximo de tres llamadas durante 72 horas.*
- *Localizar el domicilio y obtener la autorización del padre ó tutor para obtener el registro de vacunación..*
- *Si se obtiene la autorización ó si no hay respuesta por teléfono realizar una visita domiciliaria para obtener una copia de la cartilla de vacunación.*

**15. Puede contactar al padre o tutor con el número telefónico proporcionado?**

- 1  Sí  
2  No  
3  No se sabe

**16. Localizó al padre o tutor en su domicilio?**

- 1  Sí  
2  No

**Para todos los casos identificados en el momento, cuales recibieron solo su primera dosis antirrotavirus( que no ha recibido su segunda dosis al momento de la entrevista) a los ocho meses de edad del niño visitar nuevamente el domicilio y actualizar el registro de vacunación de la pregunta 14 y preguntar además lo siguiente:**

**17. Tuvo el niño una segunda hospitalización por invaginación intestinal?**

- 1  Sí  
2  No  
3  No se sabe

**18. En caso de respuesta afirmativa, ¿Cuál fué la fecha de admisión?:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

**ANEXO 5**  
**Formulario de Reporte de CONTROL (México)**

1.ID: \_\_\_\_\_

2.Fecha de nacimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

3.¿El menor es hombre o mujer?

1  Hombre

2  Mujer

4.Fecha de entrevista: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

5. ¿En dónde vive el menor? Obtener la dirección completa (asegurarse de que la información es suficiente para localizar a la familia en caso de requerirse visitas domiciliarias futuras):

\_\_\_\_\_

6. Número telefónico del padre o responsable del menor

\_\_\_\_\_

7. Número telefónico alternativo (por ejemplo de un familiar): \_\_\_\_\_

8. Si la cartilla de vacunación del menor está disponible, usarla para documentar la historia de vacunación que sigue.

Vacuna anti Rotavirus	¿Recibió la vacuna? (marcar una opción)			Fecha (llenar completamente)			Fuente del reporte (indicar la fuente para cada vacuna)			Centro de salud donde se vacunó.
	1= Sí	2= No	9= No sabe	Día	Mes	Año	1= Verbal*	2= Cartilla	3= Registro médico	
Dosis 1										
Dosis 2										
Dosis 3										
Vacuna oral antipoliomielitis				¿Recibió la vacuna? (marcar una opción)			Fecha (llenar completamente)			
				1= Sí	2= No	9= No sabe	Día	Mes	Año	
POLIO ORAL 0										
POLIO ORAL 1										
POLIO ORAL 2										
POLIO ORAL 3										

## **Anexo 6 : Vigilancia de invaginación- Formato de consentimiento (Caso)**

### **Propuesta y procedimiento**

La Secretaría de Salud de México está interesada en comentarle acerca de un estudio de investigación para estudiar una vacuna introducida al programa de vacunación en México. Este estudio se realiza en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. En 2006 México comenzó a usar una vacuna para prevenir la infección por un germen llamado rotavirus. Este germen infecta a niños menores y causa diarrea. Debido a que anualmente muchos niños enferman o incluso mueren como resultado de esta infección, la Secretaría de Salud de México comenzó a aplicar esta vacuna a los bebés junto con las otras vacunas que se daban ya desde hace varios años. Esta vacuna ha probado ser segura en estudios grandes en varios países de América Latina incluyendo México. No obstante, la vacuna se continúa monitoreando estrechamente desde que se usa en México en busca de efectos adversos, particularmente invaginación intestinal. Nos gustaría comprender por qué los niños enferman de invaginación intestinal, una obstrucción del intestino. Cuando los niños presentan invaginación intestinal, nosotros queremos entender por qué. Cada año cerca de 1500 niños menores de un año desarrollan invaginación intestinal. Desde la introducción de esta nueva vacuna nosotros estamos monitorizando el número de casos de invaginación para estar seguros que los casos observados sean similares a los esperados si no se usara la vacuna. Usaremos información de este estudio para resolver la mejor manera de monitorear la seguridad de esta vacuna.

Usted puede elegir que su niño(a) sea parte o no sea parte de este estudio. Si su niño(a) no entra al estudio continuará recibiendo el mismo tratamiento y no perderá ningún servicio de atención a la salud. Si elige que su niño(a) entre al estudio, nosotros le haremos algunas preguntas como parte de una encuesta. También le pediremos que revise la cartilla de vacunación de su niño(a) para que podamos verificar que ha recibido la vacuna anti rotavirus. También podemos buscar información acerca de la vacunación de su niño(a) visitando su centro de salud para revisar en el registro clínico. Usted puede elegir no responder alguna pregunta. El tiempo para realizar las preguntas es de 5 a 10 minutos.

### **Riesgos e inconvenientes**

Al realizar la encuesta, las preguntas serán generales. No hay riesgo para usted ni para su niño(a) al responder las preguntas.

### **Beneficios**

Su niño(a) se puede beneficiar de este estudio si descubrimos que le falta la vacuna del rotavirus u otras vacunas. Lo(a) podríamos referir al centro de salud local para ser vacunado sin costo. Este estudio ayudará a los doctores de México a conocer más acerca de esta vacuna.

### **Confidencialidad**

Lo que platiemos se considerará información privada de acuerdo con la ley. Para proteger la privacidad de su niño(a), los registros se manejarán usando códigos numéricos y no nombres. Los registros se mantendrán en archivos seguros, y solamente las personas trabajando en el estudio podrán revisarlos. El nombre de su niño(a) u otros datos que puedan identificarlo no aparecerán cuando se realicen reportes.

### **Costo**

No hay costo ni pago para usted si forma parte del estudio.

### **Condiciones**

Usted es libre de permitir que su niño(a) forme parte del estudio o no. Puede dejar de responder las preguntas en cualquier momento y por cualquier razón. Si decide que su niño(a) no participe, o

si sale del estudio, su niño(a) no perderá ningún servicio de atención de salud que reciba usualmente.

Acepto que mi niño(a) forme parte de este estudio y revisen su registro vacunal. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y me parece que todas mis preguntas fueron contestadas satisfactoriamente. Entiendo que entrar a formar parte de este estudio es mi elección. Conozco que después de permitir que mi niño(a) entre al estudio, puedo decidir sacarlo en cualquier momento. Recibiré copia de ese formato de consentimiento.

Nombre del Niño (a): \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nombre del padre/tutor: \_\_\_\_\_

Firma del padre/tutor: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

*(Poner X si no puede firmar)*

-----

Persona administrando el consentimiento: \_\_\_\_\_

Firma de la persona quien administra el consentimiento: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## **Anexo 7: Vigilancia de invaginación intestinal. Formato de consentimiento (Controles)**

### **Propósito y procedimientos.**

La Secretaría de Salud de México está interesada en comentarle acerca de un estudio de investigación para estudiar una vacuna introducida al programa de vacunación en México. Este estudio se realiza en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. En 2006 México comenzó a usar una vacuna para prevenir la infección por un germen llamado rotavirus. Este germen infecta a niños menores y causa diarrea. Debido a que anualmente muchos niños enferman o incluso mueren como resultado de esta infección, la Secretaría de Salud de México comenzó a aplicar esta vacuna a los bebés junto con las otras vacunas que se daban ya desde hace varios años. Esta vacuna ha probado ser segura en estudios grandes en varios países de América Latina incluyendo México. No obstante, la vacuna se continúa monitoreando estrechamente desde que se usa en México en busca de efectos adversos, particularmente invaginación intestinal. Nos gustaría comprender por qué los niños enferman de invaginación intestinal, una obstrucción del intestino. Podemos comprender mejor esta enfermedad comparando niños que desarrollan invaginación intestinal con niños que no la desarrollan. De su niño no es sabido que tenga invaginación intestinal. Usaremos información de este estudio para resolver la mejor manera de monitorear la seguridad de esta vacuna.

Usted puede elegir que su niño(a) sea parte o no sea parte de este estudio. Si su niño(a) no entra al estudio continuará recibiendo el mismo tratamiento y no perderá ningún servicio de atención a la salud. Si elige que su niño(a) entre al estudio, nosotros le haremos algunas preguntas como parte de una encuesta. Usted puede elegir no responder cualquier pregunta. También le pediremos que revise la cartilla de vacunación de su niño(a) para que podamos verificar que ha recibido la vacuna anti rotavirus. También podemos buscar información acerca de la vacunación de su niño(a) visitando su centro de salud para revisar en el registro clínico. El tiempo para realizar las preguntas es de 5 a 10 minutos.

**Control vecinal:** Estamos seleccionando casas al azar y así llegamos a su domicilio.

### **Riesgos/Inconvenientes**

Al realizar la encuesta, las preguntas serán generales. No hay riesgo para usted ni para su niño(a) al responder las preguntas.

### **Beneficios**

Su niño(a) se puede beneficiar de este estudio si descubrimos que le falta la vacuna del rotavirus u otras vacunas. Lo(a) podríamos referir al centro de salud local para ser vacunado sin costo. Este estudio ayudará a los doctores de México a conocer más acerca de esta vacuna.

### **Confidencialidad.**

Lo que platiquemos se considerará información privada de acuerdo con la ley. Para proteger la privacidad de su niño(a), los registros se manejarán usando códigos numéricos y no nombres. Los registros se mantendrán en archivos seguros, y solamente las personas trabajando en el estudio podrán revisarlos. El nombre de su niño(a) u otros datos que puedan identificarlo no aparecerán cuando se realicen reportes.

### **Costo**

No hay costo ni pago para usted si forma parte del estudio.



### Condiciones

Usted es libre de permitir que su niño(a) forme parte del estudio o no. Puede dejar de responder las preguntas en cualquier momento y por cualquier razón. Si decide que su niño(a) no participe, o si sale del estudio, su niño(a) no perderá ningún servicio de atención de salud que reciba usualmente.

Acepto que mi niño(a) forme parte de este estudio y revisen su registro vacunal. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y me parece que todas mis preguntas fueron contestadas satisfactoriamente. Entiendo que entrar a formar parte de este estudio es mi elección. Conozco que después de permitir que mi niño(a) entre al estudio, puedo decidir sacarlo en cualquier momento. Recibiré copia de ese formato de consentimiento.

Nombre del niño(a): \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nombre del padre/tutor: \_\_\_\_\_

Firma del padre/tutor: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

*(Poner "X" si no puede firmar)*

-----

Persona administrando el consentimiento: \_\_\_\_\_

Firma de quien administra el consentimiento: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nivel de lectura Flesch-Kincaid: 7.9

## **XVIII. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.**

### **Tablas**

Tabla 1.- Proteínas codificadas por el genoma del rotavirus

Tabla 2. Mecanismo de la inducción de diarrea causada por rotavirus

Tabla 3. Resumen Vacunas antirrotavirus

Tabla 4. Características de vacunas anti-rotavirus licenciadas.

Tabla 5. Distribución de casos de invaginación intestinal y controles de acuerdo a género.  
Agosto 2007-Julio 2008

Tabla 6. Distribución de casos de invaginación intestinal de acuerdo a la identificación

Tabla 7. Distribución de acuerdo a criterios de definición de caso de la Colaboración  
Brighton

Tabla 8. Casos de invaginación intestinal en los que se requirió como tratamiento cirugía

Tabla 9. Distribución de casos de acuerdo a la edad de inicio

Tabla 10. Estado Vacunal con biológicos orales antirrotavirus y antipoliomielitis

Tabla 11. Casos con menos de 7 y de 21 días de ser vacunados con alguna dosis de  
vacuna antirrotavirus

Tabla 12. Estimaciones de riesgo de desarrollo de invaginación intestinal confirmada entre  
los lactantes receptores de la vacuna

### **Figuras**

Figura 1. Carga Global de la enfermedad por rotavirus 1986-2000

Figura 2. Causas de Gastroenteritis severas en niños

Figura 3. Asignación de las proteínas codificadas por el genoma del rotavirus

Figura 4. Clasificación de cepas de rotavirus.

Figura 5. Representación esquemática de la adsorción y entrada de rotavirus

Figura 6. Inmunidad en la infección por rotavirus

Figura 7. Velloidades intestinales normales y alteradas por la acción del rotavirus.

Figura 8. Mecanismos de patogenicidad del rotavirus

Figura 9. Vacunación contra rotavirus en México