

Dr. Ulises Reyes Gómez¹
Dra. Bárbara Ramírez Ponce¹
Dr. Ulises Reyes Hernández¹
Dra. Idalia Hernández Lira¹
QFB. Diana Reyes Hernández²
LC. Antelma Martínez Robles²

¹ Miembro del Departamento de Investigación, Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca.

² Laboratorista Clínico, Clínica Diana de Especialidades.

Gastroenteritis por rotavirus en lactantes previamente inmunizados

Resumen

Se reportan 10 casos de lactantes atendidos en la ciudad de Oaxaca, quienes presentaron gastroenteritis por rotavirus durante noviembre del 2008 a enero del 2009. Todos ellos habían sido previamente inmunizados con dos dosis de rotarix por el sistema nacional de salud. La edad promedio de los casos fue de 8 meses, nueve de ellos iniciaron con vómitos alimenticios, los 10 tuvieron diarrea. Todos presentaron deshidratación isonatémica (cuatro leve, cuatro moderada y grave o severa dos), por lo cual cinco fueron hospitalizados por falla en plan B, siendo hidratados por vía parenteral; de ellos, cuatro tuvieron infección bacteriana agregada. El coprológico mostró pH de 5 en todos y grasas +++, todos tuvieron rotaquick positivo (prueba de rotavirus en heces). Todos los niños cursaron con intolerancia a la lactosa en forma transitoria.

En los lactantes con un cuadro de gastroenteritis secretora, no se puede descartar la participación de rotavirus, aun cuando tenga el esquema de vacunación, en virtud de que pudiera tratarse de un serotipo de rotavirus no cubierto por la vacuna.

Palabras clave: Gastroenteritis niños, rotavirus, inmunización previa, vacuna monovalente.

Abstract

We report 10 infants attended in Oaxaca City during november 2008 to january 2009, who presented diarrhea due to rotavirus. All of them had received two doses of rotavirus vaccine by the national system of health. The mean age was 8 months, nine of them initiated with alimentary vomits, followed by diarrhea in all cases. All presented isonatremic dehydration (light four, moderate four, severity two). Five of them were hospitalized by fault in plan B being rehydrated by parenteral route; four infants had concomitant bacterial infection. The stool exam showed, pH of 5 and presence of fat +++ in all cases. All had positive rotaquick (test for rotavirus in stool). All infants had transitory lactose intolerance. In infants with acute secretory gastroenteritis rotavirus can not be ruled out even if they have completed the vaccination scheme, in virtue that the may present a different of serotype.

Keywords: Children gastroenteritis, rotavirus, previous immunization, monovalente vaccine.

Introducción

Las enfermedades diarreicas son una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en niños

de países en vías de desarrollo y son responsables de tres a cinco millones de muertes al año.¹

El rotavirus representa la principal causa de enfermedad diarreica grave en el mundo. De acuerdo con datos recientes, produce alrededor de 800 mil casos

*Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez

Dirección: Médica Clínica Diana de Especialidades, Símbolos Patrios 747, Col. Agraria, Oaxaca.

Correo electrónico: reyes_gu@yahoo.com.mx

Teléfono y fax: 01 951 51 4 36 90

al año, es responsable de 27 a 38% de todas las gastroenteritis adquiridas en la comunidad, y de 21 a 63% de las diarreas asociadas con la hospitalización,² es la causa más frecuente de diarrea aguda que puede conducir a deshidratación grave y que potencialmente puede poner en peligro la vida de niños menores de dos años de edad.³ Dado que originan gastroenteritis graves, aún con medidas avanzadas de higiene, existen en la actualidad dos vacunas contra rotavirus altamente eficaces y seguras que podrían disminuir en forma significativa la mortalidad por esta enfermedad.⁴ La mortalidad debida a las infecciones por rotavirus es mayor en países en desarrollo, comparada con la de países desarrollados; no obstante que la frecuencia de infección por estos virus es muy similar en ambos tipos de países.⁵ Se ha observado que a los 5 años de edad, 95% de los niños ya ha sido infectado. En México, la mortalidad por diarreas ocupa el primer lugar entre las enfermedades infecciosas, tanto en preescolares como en niños menores de un año de edad, cabe mencionar que 70% de estas muertes pudieron evitarse con la terapia de rehidratación oral,⁶ medidas higiénicas y, por supuesto, a través de la vacunación que es de gran importancia.

La vacuna de rotarix fue autorizada para ser incluida en la cartilla nacional de vacunación en enero del 2005⁷, ya que contiene el serotipo G1, virus que más circula en México.

El presente reporte tiene como fin analizar 10 casos de gastroenteritis por rotavirus en el valle de Oaxaca, especialmente en niños que habían recibido previamente la vacuna oral contra rotavirus del esquema nacional, en sus dos dosis y en los tiempos de inmunización correcta (2 y 4 meses).

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo y observacional de niños de 8 meses a 2 años (de ellos 2 niños contaban con 8 meses de edad, 3 de 9 meses, 11 meses 3 y 2 tenían 2 años) con diagnóstico de diarrea aguda secretora, de acuerdo a los criterios clínicos publicados por Vega Franco,⁸ en el periodo comprendido entre el 1 de noviembre del 2008 al 10 de enero del 2009, la característica común entre ellos fue que tuvieran rotavirus positivo en heces, por la técnica de rotaquick. Este equipo incluye un control de látex que consiste en partículas de látex cubiertas con globulina normal de conejo para detectar reacciones no específicas⁹ y que hubiesen recibido las dos dosis de vacuna de rotavirus documentada con la cartilla de vacunación, en un esquema a los 2 y 4 meses de edad. Se excluyeron

aquellos que tuvieron otra etiología ya fuese bacteriana o parasitaria, que los padres ya no acudieron a las citas de seguimiento y aquellos que fueron referidos a otras instituciones.

Se cuantificó el grado de deshidratación de acuerdo al peso inicial y peso final una vez hidratados. Se analizó su comportamiento clínico, su evolución y su comorbilidad.

Resultados

De los 10 niños estudiados con diarrea, positivos a rotavirus, siete fueron del sexo masculino (70%). El grupo de edad de predominio fue el de menor a 1 año; 40% de los niños estudiados es de medio rural; 30% eran de peso bajo; seis eran alimentados al seno materno, dos en forma mixta y dos con fórmula.

La mediana del número de vómitos en 24 horas fue de cinco y el de evacuaciones en 24 horas fue de siete. Cinco pacientes presentaron fiebre, todos ellos de más de 38°C. Mientras que 100% cursó con mal estado general representado por astenia, adinamia y anorexia, cuatro pacientes presentaron distensión abdominal muy importante. Todos presentaron deshidratación: cuatro leve, cuatro moderada y grave o severa dos. El tipo de deshidratación fue isonatremica. Cinco fueron hospitalizados por falla en plan B siendo hidratados por vía parenteral, de ellos cuatro tuvieron infección bacteriana agregada. Los 10 cursaron con intolerancia a la lactosa en forma transitoria, lo cual no impidió que a cuatro de ellos se les continuara alimentando al seno materno.

Los diez pacientes evolucionaron satisfactoriamente; no hubo fallecimientos (**Tabla 1**).

La biometría hemática mostró en cinco pacientes leucocitosis con bandemia, anemia microcítica en tres casos. La proteína C reactiva mayor de 20 estuvo presente en 50% de los enfermos.

Al correlacionar el coprológico y la presencia de rotavirus positivo se observó que todos los pacientes con rotavirus positivo mostraron en el coprológico un pH de 5 a 5.5 y presencia de grasas +++ (**Tabla 2**).

Discusión

El pico de incidencia de la enfermedad es en los niños de entre 6 y 24 meses de edad, ésta última es la población con más alto riesgo de sufrir una diarrea severa, que frecuentemente requiere de hospitalización.¹⁰ Lo cual se corrobora en el grupo de estudio

Tabla 1. Datos generales y manifestaciones clínicas

Datos generales	
Edad < 1 año	8
Sexo masculino	7
Medio rural	4
Peso bajo	3
Manifestaciones clínicas de inicio	
Vómito	9
Diarrea	10
Fiebre	5
Mal estado general	10
Distensión abdominal severa	4
Grado de deshidratación	
Leve	4
Moderada	4
Severa	2
Vacunación	
Rotarix 2 Dosis	10
Requirieron hospitalización	5

Tabla 2. Estudios de laboratorio

Coprológico	
pH alterado (5-5.5)	10
Presencia de Grasas (+++)	10
Leucocitos más de 10 x c	5
Citometría hemática	
Anemia microcítica	3
Leucocitosis	5
Bandemia	5
PCR mayor de 20	5
Rotavirus en látex positivo	10

comprendido en esta edad. La sintomatología típica de la infección por rotavirus es diarrea severa (más de ocho evacuaciones al día) acompañada de vómito y puede o no cursar con fiebre (37.80°C-39.0°C). Esta es una enfermedad autolimitada, con una duración promedio de aproximadamente cinco días. La gran mortalidad asociada a esta enfermedad se debe a la severa deshidratación que provoca la infección, por lo que la recomendación principal en este padecimiento es la de rehidratar y mantener el balance electrolítico del paciente. Las manifestaciones clínicas de la infección por rotavirus no son suficientes para permitir un diagnóstico inequívoco, por lo que se requiere de la detección directa del virus o del antígeno viral para tener el diagnóstico preciso. Durante la infección los rotavirus se excretan en grandes cantidades durante los episodios diarreicos, por lo que se pueden detectar fácilmente por inmunoensayos o por electroforesis del genoma viral.

La principal ruta de transmisión de los rotavirus es la vía fecal-oral, aunque también se ha especulado que el contacto persona a persona, el contacto con secreciones respiratorias y/o el contacto con superficies contaminadas pudieran ser fuentes de transmisión.¹¹

Debido a la presencia de rotavirus en todo el mundo y a la extensa mortalidad y morbilidad relacionadas con la enfermedad, se puso de manifiesto la necesidad de contar con vacunas eficaces y seguras contra las infecciones causadas por rotavirus en todos los ambientes socioeconómicos, de hecho, la prevención de la infección aguda causada por los rotavirus ha sido uno de los principales objetivos de la investigación médica durante los últimos treinta años.^{12, 13}

La razón fundamental de la vacunación se basa en los estudios que han demostrado que la infección natural por rotavirus confiere una protección contra cuadros graves y reduce la frecuencia de los ataques de diarrea.¹⁴⁻¹⁷ Se ha demostrado que, después de dos infecciones, prácticamente todos los niños quedan protegidos contra infecciones severas y muchos quedan protegidos contra cualquier infección producida por rotavirus.¹³ Estas primeras exposiciones inducen una respuesta inmunológica no sólo contra las cepas específicas involucradas (inmunidad homotípica), sino que también proporcionan inmunidad contra otros serotipos de rotavirus (inmunidad heterotípica).¹⁸

Los intentos iniciales para desarrollar vacunas contra rotavirus se basaron en el uso de cepas vivas atenuadas de rotavirus animales, con el fin de incapacitarlas para producir la enfermedad, pero inducir inmunidad. En un principio se emplearon cepas animales, debido en parte a que los cultivos crecían fácilmente.¹⁹ El siguiente enfoque fue replicar cepas humanas y animales a fin de generar vacunas contra virus replicados, consistentes en epítopes humanos clave en una espina dorsal animal. En 1998 se lanzó en Estados Unidos una vacuna consistente en virus replicados de mono rhesus-humano. Esta vacuna contenía cuatro cepas vivas: una cepa de rotavirus de mono rhesus (idéntica al serotipo G3 humano) y tres cepas de rotavirus mono rhesus-humano (serotipos G1, G2 y G4). Se administraba en tres dosis por vía oral para la inmunización activa de bebés entre las 6 y 30 semanas de edad. Sin embargo, en julio de 1999, a menos de un año de su lanzamiento, fue retirada del mercado después de que se informó su relación causal con intususcepción o invaginación intestinal en aproximadamente uno de cada 10 mil menores vacunados.²⁰ Este efecto secundario ocurría principalmente en la primera semana después de la administración de la primera dosis de la vacuna.

Actualmente existe una nueva vacuna contra el rotavirus, la cual contiene una sola cepa atenuada de rotavirus humano (serotipo G1) y es, por lo tanto, una vacuna monovalente. La estrategia para su desarrollo se basa en la evidencia obtenida a través de los estudios realizados, la cual indica que las primeras dos infecciones naturales causadas por rotavirus protegen contra nuevas infecciones graves y proporcionan una defensa heterotípica contra múltiples cepas de rotavirus.¹⁸ Los estudios sugieren que en la inmunidad contra los rotavirus es importante una combinación de factores, como los anticuerpos neutralizantes contra las proteínas G exteriores de la cápside, las IgA sérica y secretoria, y otras respuestas locales de la mucosa. Rotarix™ tiene una eficacia de 73% de protección contra cualquier tipo de diarrea causada por rotavirus y de 90% contra enfermedad moderada o grave y esta eficacia disminuye a 72% y 85% respectivamente a los dos años de aplicación. Además ofrece protección en un ambiente en el que circulan múltiples serotipos (G1 y no G1, incluyendo G9). No hay duda del gran beneficio de la vacuna, y por lo aquí descrito se seguirán presentando pequeños brotes de casos, como el presente reporte sin que estos demeriten el éxito de la vacuna y su impacto en la disminución en la comunidad.

Hay otra vacuna oral de virus vivos para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus. Ésta contiene cinco rotavirus vivos reordenados, cuyas cepas originales son de origen humano y bovino. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan una de las proteínas exteriores de la cápside (G1, G2, G3 o G4) de la cepa original del rotavirus humano y la proteína de fijación (P7) de la cepa original del rotavirus bovino. El quinto virus reordenado expresa la proteína de fijación P1A (genotipo P[8]), de ahora en adelante referido como P1[8], de la cepa original del rotavirus humano y la proteína exterior G6 de la cápside de la cepa original del rotavirus bovino.¹⁹

La protección contra la infección por los rotavirus naturales es en gran parte específica contra cada serotipo; por eso, en esta otra vacuna se han seleccionado los serotipos de rotavirus humanos G1, G2, G3, G4 y P1 [8] porque esas cepas causaron cerca de 90% de las enfermedades por rotavirus de 1996 a 1999 en Estados Unidos y más de 88% de ellas en todo el mundo entre 1973 y 2003. En un estudio realizado en 6,983 lactantes, la eficacia contra la gastroenteritis moderada a grave causada por serotipos incluidos en la vacuna fue de 98.2% y contra la gastroenteritis por rotavirus de cualquier intensidad fue de 73.8 por ciento.

Cabe mencionar que las vacunas son termolábiles y para garantizar su inmunogenicidad y eficacia protectora, dentro de los programas de inmunización, es imprescindible mantener la red de frío. El elemento fundamental en esta cadena es el personal responsable de las vacunas que debe conocer las características de cada preparado con la finalidad de evitar errores en su manipulación.²¹ Para esto debe comprobar diariamente la temperatura, vigilar que el almacenamiento se realice de manera adecuada, supervisar la disponibilidad de vacunas, revisar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (no debe superar los 5 mm), controlar la fecha de caducidad de cada lote (eliminando las vacunas caducadas), comprobar la tarjeta de temperatura en el momento de recepción de las vacunas.²² Teniendo en cuenta los estudios realizados sobre la eficacia de rotarix para la prevención de gastroenteritis causadas por rotavirus, el reporte de estos 10 casos de diarrea por rotavirus en niños previamente vacunados se podría atribuir a un mal manejo de la red de frío o probablemente a la circulación de un serotipo diferente, al incluido en la vacuna, por lo que se debe continuar con una vigilancia epidemiológica que nos permita evaluar el impacto de la vacuna en nuestra población.

La detección de Ag contra rotavirus en heces no es factible en forma rutinaria, por lo que sería importante establecer sitios centinela que permitan un mejor seguimiento epidemiológico de la carga de enfermedad por rotavirus, así mismo el hallazgo en nuestros niños de la presencia de pH de 5 o menos y grasas +++ podría orientar a la presencia de rotavirus, sin embargo, esto deberá ser evaluado en estudios futuros.²³

Conclusión

Es importante considerar que el presente reporte tiene como fin último alertar a la comunidad médica (específicamente al primer nivel de atención) a considerar en todo lactante con gastroenteritis la posibilidad de que se trate de un cuadro por rotavirus, aún cuando tenga las dos dosis de rotarix del sistema nacional, con el fin de mostrar un estrecho seguimiento de los casos y detectar tempranamente las complicaciones y con ello evitar su mortalidad. No intentamos de ninguna manera demeritar el enorme esfuerzo de nuestro sistema nacional de vacunación.

Habría que indagar más profundamente que serotipos están circulando actualmente en México, de no ser otros diferentes al G1, el cual contiene la vacuna actual, también habrá de considerarse las fallas en el sistema de conservación del biológico.

Referencias

1. Glass RI, Lew JF, Gangarosa RE, LeBaron ChW, Ho MS. Stimates of morbidity and mortality rates for diarrhoeal diseases in American children. *J Pediatr* 1991; 118: 527-33
2. Jimenez SF. Situación epidemiológica de la infección por rotavirus en España. *Rev. Mex. Puer. Pediatr* 2008; 15(88): 114-17
3. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods Pa *et al.* The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: Surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174(Suppl 1): 55-7
4. De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: Rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ* 1985; 63: 569-83
5. Kapikian AZ, Flores J, Hoshino Y, Glass RI, Midthun K, Gorziglia M *et al.* Rotavirus: The major etiologic agent of severe infantile diarrhea may be controllable by a "Jennerian" approach to vaccination. *J Infect Dis* 1986; 153:815-22
6. Reyes GU. Rehidratación oral: la mejor terapia para la diarrea. *Rev. Práctica pediátrica* 2005; 14: 4-7.
7. Rodríguez SR. Bases para la introducción de la vacuna pentavalente con Pertusis Acelular y Polio Inactivada (VPI). *Vac Hoy Rev. Mex. Puer. pediatr.* 2006; 14(79):1-3
8. Vega FL, Carbajal A, Velasco F, Galindo E, Romo G, Gamboa M, Domingo J. El vómito como indicador clínico de la diarrea por rotavirus / Vomiting as a clinical indicator of rotavirus diarrhea. *Bol. méd. Hosp. Infant Méx*; 1985; 42(3):169-74
9. Askaa, J, Bloch B. Detección de rotavirus porcino por ELISA. *CIET Acta Vet Scand* 1981; 22: 32-38
10. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ.* 1990; 68:171-7
11. Kapikian ZA, Chanock RM. Rotaviruses, In Fields BN, DN, Knipe, PM, Howley RM, Chanock JL, Melnick, TP, Monath RB, Straus ES. (eds), *Virology*, vol. 2. New York: *Raven Press*; 2000. p. 1787-1833.
12. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17(18):2207-22
13. Kirkwood CD, Buttery J. Rotavirus vaccines - an update. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(1):97-105
14. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter CS, Macias PM. *et al.* Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1022-8
15. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis* 1994; 169(4):900-4
16. Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study. *J Infect Dis* 1991; 164(2):277-83
17. Vesikari T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 1997; 350(9090):1538-41
18. Ward RL. Mechanisms of protection against rotavirus in humans and mice. *J Infect Dis* 1996; 174(Suppl 1):S51-8.
19. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4):561-70.
20. Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin América. *Revista Panameña de Salud Pública* 2000; 8(5):305-31.
21. Ortega MP, *et al.* Cadena de frío para la conservación de las vacunas en un centro de atención primaria en un área de Madrid: Mantenimiento y nivel de conocimientos. *Rev. Esp. Salud Pública* 2002; 76:333-46.
22. Picazo JJ. Guía de vacunaciones. Centro de Estudios de Ciencias de la Salud. Madrid 2002.
23. Reyes GU, Pérez GJ, López CG, Sánchez CN, Toledo RI. Valor del coprológico en la etiología de la diarrea aguda en menores de 5 años. *Rev Mex Puer Ped* 2004; 11(64): 102-8