

Efectividad de la vacuna contra rotavirus frente a gastroenteritis grave por rotavirus: Estudio de casos-controles

Effectiveness of rotavirus vaccine against Severe rotavirus gastroenteritis: A case-control study

Sully María Escobar Alberto *

RESUMEN

Antecedentes: Desde el año 2006 las vacunas contra rotavirus tienen licencia y son utilizadas a nivel mundial, Rotarix® y Rotateq®. Ambas vacunas han demostrado una efectividad de 72-100% en la prevención de la enfermedad rotavírica severa en un período de seguimiento de 3 años.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la vacuna oral monovalente contra rotavirus en la reducción de la severidad de la diarrea aguda en niños menores de dos años atendidos en la emergencia pediátrica del Hospital Nacional Mario Catarino Rivas (HNMCRC) del 1 de enero 2014 al 20 de mayo 2016. **Pacientes y Métodos:** Estudio de casos y controles en menores de 2 años ingresados en la sala de emergencia de pediatría del HNMCRC en vigilancia por gastroenteritis por rotavirus. Tamaño de la muestra fue 83 casos y 83 controles. Las características sociodemográficas se analizaron por frecuencia y porcentaje y la efectividad de la vacuna a través del odd ratio. **Resultados:** la prevalencia de diarrea por rotavirus en los lactantes vacunados fue de 45%, en los no vacunados de 76% con un χ^2 de 7.95 ($p=0.005$). La efectividad de la vacuna para los casos de diarrea severa vacunados con 1 dosis fue 86% (OR=0.14 [51.5-95.9]). Para 2 dosis fue de 98.99% (OR=0.011 [42-99.98]). **Conclusiones:** Los niños no vacunados contra el rotavirus presentaron casos más severos de diarrea, en contraste con los niños vacunados con 2 dosis, donde la vacuna fue efectiva (EV=98%), presentando en su mayoría casos de diarrea moderados.

PALABRAS CLAVE

Infecciones por Rotavirus, Vacunas contra rotavirus, Efectividad, Gastroenteritis.

Residente de 3er año del Posgrado de Pediatría Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula (UNAH-VS)

Dirigir correspondencia a: sully_sea@hotmail.com

Recibido: 27 de noviembre 2016 Aprobado: 20 de abril 2017

ABSTRACT

Background: Since 2006, the rotavirus vaccines that are licensed and used worldwide are Rotarix and Rotateq. Both vaccines have shown a 72-100% efficacy in the prevention of severe rotavirus disease over a 3-year follow-up period. **Objective:** To evaluate the effectiveness of monovalent oral rotavirus vaccine in reducing the severity of acute diarrhea in children under two years of age at the Pediatric Emergency of the Dr. Mario Catarino Rivas National Hospital (HNMCRC) from January 1, 2014 to May 20, 2016. **Patients and Methods:** A case-control study was performed in children under 2 years in surveillance for rotavirus gastroenteritis and admitted to the pediatric emergency room of the HNMCRC. The sample size was 83 cases and 83 controls. The sociodemographic characteristics were analyzed by frequency and percentage and the effectiveness of the vaccine through the odd ratio. **Results:** the prevalence of rotavirus diarrhea in vaccinated infants was 45%, in non-vaccinated infants 76% with an χ^2 of 7.95 ($p=0.005$). The effectiveness of the vaccine for cases of severe diarrhea vaccinated with 1 dose was 86% (OR = 0.14 [51.5-95.9]). For 2 doses, it was 98.99% (OR = 0.011 [42-99.98]). **Conclusions:** Children not vaccinated against rotavirus presented more severe cases of diarrhea, in contrast to children vaccinated with 2 doses, where the vaccine was effective (EV = 98%), presenting in most cases of moderate diarrhea.

KEY WORDS

Rotavirus infections, Rotavirus Vaccines, Effectiveness, gastroenteritis.

INTRODUCCION

La diarrea es hoy una de las más importantes

causas de carga global de enfermedades transmisibles en niños menores de 5 años. Se estima que un niño presentará 3.2 episodios de diarrea por año y que el 21% de los niños fallecerá.⁽¹⁾ El rotavirus es uno de los principales agentes causales de diarrea severa con alta letalidad.

Desde el año 2006 las vacunas contra rotavirus con licencia y que son utilizadas a nivel mundial, Rotarix® (GlaxoSmithKline Beecham) y Rotateq® (Merck and Co. Inc). Rotarix® es una vacuna de virus vivos atenuados humano contra un solo serogrupo G1P[8], en cambio Rotateq® es una vacuna pentavalente de virus vivos atenuados bovino y contiene 5 serogrupos G1P7[5], G2P7[5], G3P7[5], G4P7[5] Y G6P1A[8]. Para ambas vacunas los estudios clínicos en Asia, Europa y América con seguimiento durante tres años, han demostrado efectividad del 72-100% en la prevención de la enfermedad rotavírica severa.⁽²⁾ La eficacia de la vacuna rotavírica varía de 90% en Europa y 85% en Asia, en Latinoamérica un 72%, en sur África un 49%. Se desconoce la causa exacta de esta variabilidad de la protección vacunal en latinoamerica y africa, se supone es debido a la diversidad antígenica, malnutrición y la coinfección de otros patógenos entéricos.

En un estudio caso-control realizado en Brazil (2014) sobre efectividad vacunal con la vacuna monovalente en niños de 4 a 24 meses encontraron una efectividad vacunal de 76% para 2 dosis, y 62% para una dosis, proveyendo protección contra el Genotipo vacunal G1 89%, y G2 75%.⁽³⁾ En otro estudio similar realizado en el Salvador el 2010 encontraron que la eficacia de la vacuna fue de 76% para las hospitalizaciones por diarrea rotavírica al aplicar 2 dosis de la vacuna y 51% con la aplicación de 1 dosis.⁽⁴⁾

En Honduras se aplica la vacuna monovalente desde el año 2009. El objetivo de esta investigación es evaluar la efectividad de la vacuna

oral monovalente contra rotavirus en la reducción de la severidad de la diarrea aguda en niños menores de dos años atendidos en la emergencia pediátrica del Hospital Nacional Mario Catarino Rivas del 1 de Enero 2014 al 20 de mayo 2016.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, con enfoque cuantitativo, diseño observacional, de corte transversal y alcance explicativo. El período comprendido del estudio fue del 1 de enero 2014 al 30 mayo 2016. El universo lo conformaron todos los niños <2 años ingresados en la sala de emergencia del HNMCR. La población de estudio fue constituida por pacientes menores de 2 años ingresados por Gastroenteritis aguda cumpliendo con una definición de caso estandarizada. La unidad de análisis fue constituida por los lactantes <2 años con diarrea aguda positiva para rotavirus. El tamaño de la muestra fue de 166 pacientes distribuidos en 83 casos con 83 controles apareados por sexo y edad. El método de muestreo fue probabilístico. Para muestreo se utilizó la fórmula de Kelsey para caso control no pareado.

Los criterios de inclusión para los casos fueron niño menor de 2 años con diarrea aguda hospitalizado en la sala de urgencias pediátricas del HNMCR, que se le haya llenado de forma completa su ficha de vigilancia de gastroenteritis aguda ELISA en heces para rotavirus positivo. Se excluyó como caso a todo niño mayor de 2 años con diarrea aguda que sea hospitalizado en la sala de urgencias pediátricas, los lactantes con ELISA negativo para rotavirus y todo aquel niño rotavirus positivo con ficha de gastroenteritis incompleta.

Los criterios de inclusión para los controles fueron niño menor de 2 años ingresado sin diarrea que sea hospitalizado por otras patologías en la sala de urgencias pediátricas del HNMCR que porten su carnet de vacunación.

Se excluyó a todo niño mayor de 2 años con diarrea ELISA negativo para rotavirus y todo aquel niño rotavirus positivo con ficha de gastroenteritis incompleta.

La hipótesis nula fue que la vacuna monovalente contra rotavirus aplicada en condiciones habituales no tiene efecto protector en menores de 2 años. Y la hipótesis alterna la vacuna tiene efecto protector en menores de 2 años.

Para recolectar los datos se utilizó la ficha de vigilancia de gastroenteritis aguda que contiene 45 preguntas dividido en 3 secciones en la sección 1 apartado A datos generales, apartado B información del paciente, apartado C información clínica. Sección 2 información de laboratorio y Sección 3 información epidemiológica. Consta de 35 preguntas abiertas y 10 preguntas categorizadas. Esta ficha se llenó con la información de todos los participantes del estudio. Para los casos se llenó la ficha de forma completa y para los controles sin diarrea solo se llenó la sección A, B y estado vacunal. Debido a que se trata de una investigación no experimental, en la que no existe riesgo alguno para los participantes, es un estudio categoría I.

Se determinó la evidencia relacionada con la validez de contenido del instrumento, que es el grado en que la medición representa el concepto medido, mediante el juicio de expertos que evaluaron y analizaron las preguntas del cuestionario, basándose en una matriz de adecuación que contiene los criterios: induce a una respuesta determinada, sencillez en la redacción, ambigüedad, relación con el tema, claridad, adaptada al contexto de aplicación sin propuesta de cambios por parte de los jueces, el instrumento antes de su aplicación fue aprobado por el asesor metodológico.

La *confiabilidad*, que se refiere al grado en que la aplicación repetida del instrumento al mismo sujeto u objeto produce iguales resultados,⁽⁵⁾ se determinó en relación con el calificador. Dos expertos calificaron los resultados obtenidos y se calculó la proporción de coincidencia entre ambos observadores que fue de 0.85. La prueba ELISA para antígeno rotavirus se realizó en el laboratorio de pruebas especiales HNMCR cuyo resultado fue reportado en la ficha.

El Análisis de los datos se realizó en el programa SPSS versión 23.0. Se utilizó una tabla 2x2 para calcular el Odd Ratio. Para calcular la eficacia de la vacuna se calculó mediante la fórmula $EV = ((1-OR) \times 100)$. La asociación de la estancia hospitalaria con los casos positivos para rotavirus se realizó la diferencia de medias con la aplicación de la prueba t-student. El valor de $p=0.05$. El nivel de confianza establecido para esta investigación fue de 95%. Para determinar la asociación entre la prevalencia de diarreas y el estado vacunal se usó una prueba de chi-cuadrado. Los gráficos se realizaron en el programa Microsoft Excell 2015.

RESULTADOS

La prevalencia de diarrea en los lactantes vacunados fue de 45% y de los no vacunados fue de 76%. El X^2 observado fue de 7.9 ($p=0.005$).

Los casos corresponden al 50% ($n=83$) de los lactantes estudiados, donde 33 (39%) lactantes fueron niñas y 50 (60.2%) fueron niños. Los controles 38 (45.8%) son niñas y 45 (54.2%) fueron niños. Encontrándose una media de edad de 10.7 meses; mediana de 11 meses y moda de 13 con una desviación estándar de 6.36. (Ver gráfico No. 1).

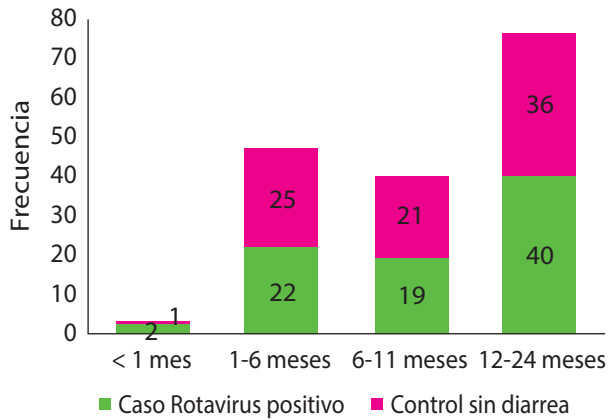


Gráfico No. 1: Distribución por edad en meses de los casos y controles.

Fuente: Estudio Efectividad de la vacuna monovalente de rotavirus en los niños ingresados HNMCR.

La procedencia de los pacientes fue del departamento de Cortés 78% (n=130), Santa Bárbara 7.2% (n=12), Yoro 4.8% (n=8), Atlántida 3% (n=5), Copán 1.8% (n=3), 2 (1.2%) de Comayagua, 2 (1.2%) de Lempira y 2 de Ocotepeque, 1 (0.6%) de Colón y 1 (0.6%) de Roatán.

Los casos positivos para rotavirus se dieron en los meses de marzo 20.7% (n=17), abril 12% (n=10), mayo 14.2% (n=12) y en noviembre 12% (n=10) con descenso en el número de casos en julio 3.6% (n=3), septiembre 1.2% (n=1) y octubre 2.4% (n=2).

(Ver gráfico No. 2).

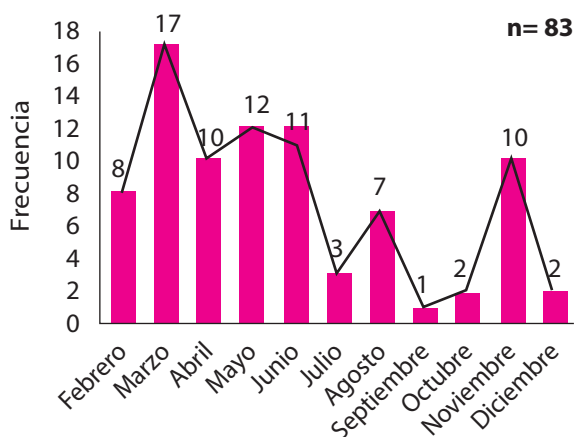


Gráfico No. 2: Distribución por meses del año de los casos positivos para rotavirus.

Fuente: Estudio efectividad de la vacuna monovalente de rotavirus en los niños ingresados HNMCR.

El OR fue de 0.262 con efectividad de la vacuna monovalente contra rotavirus fue 74% independientemente del número de dosis y severidad del cuadro de diarrea. (Ver tabla No. 1).

Tabla No. 1: Efectividad global de la vacuna contra rotavirus.

Descriptor	Valor
Casos (n)	83
Casos vacunados (n)	64
Controles (n)	83
Controles vacunados (n)	77
OR	0.262
IC 95%	0.99 -0.696
Efectividad de la vacuna	74%
Valor de p	0.005

OR: Razón de disparidad, IC 95%: intervalo de confianza del 95% Fuente: Estudio efectividad de la vacuna monovalente de rotavirus en los niños ingresados HNMCR.

La vacuna de rotavirus tiene una efectividad para prevenir casos de diarrea severa del 86% en los niños vacunados con una dosis [IC95% 51.5-95.9] y del 98.99% en los que recibieron 2 dosis [IC95% 42-99.98]. (Ver tabla No. 2).

Tabla No. 2: Efectividad de la vacuna contra rotavirus en los casos severos de día.

	Casos	Controles
Casos (n)	83	83
Casos con diarrea severa (n)	29	-
Vacunación		
0 dosis (n(%))	13 (46)	6 (7)
1 dosis (n(%))	8 (28)	18 (22)
OR [IC95%]	0.14 [0.041-0.485]	-
Efectividad [IC95%]	86% [51.5-95.9]	-
2 dosis (n(%))	2 (7)	59 (72)
OR [IC95%]	0.011 [0.002 -0.058]	-
Efectividad [IC95%]	98.99% [42-99.98]	-

Fuente: Estudio efectividad de la vacuna monovalente de rotavirus en los niños ingresados HNMCR.

La estancia hospitalaria de los lactantes vacunados fue 1 a 3 días. En los no vacunados fue más de 7 días. (Ver tabla No. 3).

Tabla No. 3: Estancia Hospitalaria de los casos graves de diarrea hospitalizados.

Días de hospitalización	Vacunado n(%)	No vacunado n(%)
1-3 días	5 (21.7)	0 (0)
4-7 días	4 (17.4)	2 (8.8)
>7 días	1 (4.3)	11 (47.8)
Total	10 (43.4)	13 (56.6)

Fuente: Estudio efectividad de la vacuna monovalente de rotavirus en los niños ingresados HNMCR.

DISCUSION

La enfermedad por rotavirus es la principal causa de consulta médica e internación por diarrea aguda y no relacionada con el nivel socioeconómico, afectando por igual a todos los niños independientemente de su condición social. El principal agente etiológico de las diarreas en niños menores de 60 meses es el rotavirus. En este estudio la prevalencia de diarrea en los lactantes vacunados fue de 45% y de los no vacunados fue de 76%. Donde por cada 100 niños vacunados contra rotavirus 45 de ellos van a presentar diarrea por rotavirus. Por cada 100 niños no vacunados contra rotavirus, 76 tienen la probabilidad de presentar diarrea por rotavirus. Los casos de rotavirus se presentaron a la edad promedio de 10.7 meses y mediana de 11 meses, con una distribución por edad de 33.2% de los lactantes con diarrea por rotavirus en el grupo de 12-24 meses, 18.2% en el grupo de niños de 1-6 meses. Estos datos concuerdan con publicaciones sudamericanas como Argentina y Venezuela donde las tasas más altas corresponden al grupo etario de niños entre 12 y 24 meses, siguiendo en frecuencia en menores de 12 meses.^(6,7)

La efectividad de una vacuna se define como la protección conferida por una vacuna o programa de vacunación en la práctica clínica en condiciones habituales.⁽⁷⁾ En base a esto la sociedad Europea realizó un consenso sobre la vacunación contra rotavirus donde la efectividad de la Rotarix® en hospitalizaciones por rotavirus es de 90% [IC81-95] con 2 dosis, con

una efectividad del 91% [IC75-97] en niños de 3 a 11 meses.^(8,9) En países como Brasil, la efectividad de la vacuna monovalente contra rotavirus para las hospitalizaciones por diarrea por rotavirus, en los niños que tenían sus 2 dosis completas fue del 76% y para los niños parcialmente vacunados que solo cumplían con una dosis fue de 62%.⁽³⁾ En el Salvador la eficacia de la vacuna fue de 76% con 2 dosis de la vacuna y 51% con la aplicación de 1 dosis.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ En nuestro estudio encontramos una efectividad de la vacuna para todos los casos de diarrea por rotavirus del 74% y una efectividad del 98.99% [IC 42-99.98] para los casos graves de diarrea que recibieron 2 dosis de la vacuna, concordando con los datos de la literatura internacional para América Latina, ya su vez encontrándose notables diferencias con una mayor eficacia publicada en países europeos donde múltiples factores como la raza, factores sociodemográficos, respuesta inmunitaria del huésped pueden verse involucrados.

En países europeos el comportamiento epidemiológico de la diarrea por rotavirus es marcadamente estacional, con un pico epidémico en los meses más fríos en las regiones templadas. En España la actividad de rotavirus se concentra, principalmente, en noviembre-febrero con máximos de circulación en noviembre y diciembre.⁽¹²⁻¹³⁾ En contraste, en los países tropicales la infección por rotavirus muestra actividad durante todo el año.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, en algunas zonas de Venezuela y Brasil se ha encontrado un comportamiento estacional de la infección relacionado con variables climáticas como la precipitación. En Venezuela por ejemplo encontraron que la infección mostró dos períodos: uno de alta incidencia (noviembre-abril) y otro de baja incidencia (mayo-octubre).⁽¹⁵⁾ En el Hospital Nacional Mario Catarino Rivas, en San Pedro Sula, se presentaron casos de rotavirus durante todo el año con un pico máximo en marzo y abril, disminuyendo los casos para los meses de diciembre, comportándose como en todos los países de clima tropicales de Suramérica.

Los niños no vacunados contra el rotavirus presentaron casos más severos de diarrea, en contraste con los niños vacunados con 2 dosis, donde la vacuna fue efectiva (EV=98%), presentando en su mayoría casos de diarrea moderados.

Existe una relación positiva en la estancia hospitalaria de los niños vacunados rotavirus positivo que fue menor que la estancia de los niños no vacunados.

Entre las limitantes encontradas al realizar este estudio fue la imposibilidad de determinar el serotipo del rotavirus por lo que se recomienda realizar esfuerzos para la capacitación del personal sanitario y la adquisición de los insu-

mos necesarios para la realización de pruebas de laboratorio para la detección de los serotipos prevalentes en las diarreas rotavíricas en los hospitales centinelas de vigilancia para rotavirus.

En **conclusión**, como la Vacuna monovalente contra rotavirus es un factor protector para presentar diarrea (OR 0.26) con una efectividad 74%, siendo similar a la efectividad existente en otros países vecinos como El Salvador y Panamá.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Marvin Rodríguez Moreno, PhD por su valiosa colaboración en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vacunas contra Rotavirus ISSN 1409-0090/2009/20/2/88-91 Acta Pediátrica Costarricense, ©2009. Asociación Costarricense de Pediatría.
2. Yen C, Tate J, Hyde T, et al. Rotavirus Vaccines. Human Vaccines & Immunotherapeutics (Revista en internet). 2014. 10(6): 1436-1448. Doi:10.4161/hv.28857. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.28857>.
3. Ichihara, Maria YT, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: a case-control study. Vaccine (Revista en internet). 2014. 32(23): 2740-2747. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14000085>.
4. De Palma, Orbelina, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. Bmj (Revista en internet). 2010. 340: 28-25. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c2825.short>.
5. Sampieri R, Fernández C, Baptista M. Metodología de la investigación. Quinta ed. México. McGrawhill. 2010.
6. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus. Ministerio de salud. Argentina. 2015. Disponible en: www.msal.gov.ar.
7. Salleras L, Domínguez A., Borrás E, Soldevilla N. Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: introducción a la medición de la protección directa e indirecta. Vacunas (revista en internet). 2011. 12(4):136-146. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988711700218>.
8. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European society for pediatric infectious disease consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe. The pediatric infectious disease journal. (revista en internet). 2015. 34(6):635-643. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.691.9318&rep=rep1&type=pdf>.

9. Korinek P, Pohlke K, M. Rendi W. et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* (revista en internet). 2011. 29:2791-2796. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320539>.
10. Ruiz G., Pérez I., Velásquez R., et al. seguridad y eficacia de una vacuna atenuada frente a gastroenteritis grave por rotavirus. *New England Journal of Medicine* (revista en internet). 2006. 354:11-22. Disponible en: http://www.path.org/vaccineresources/files/GSKRotaVaccineEfficacy_Sp.pdf.
11. De Palma, Orbelina, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *Bmj* (Revista en internet). 2010. 340:28-25. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c2825.short>.
12. Gil-Prieto R, San Martín M, López de Andrés A, et al. Hospital-acquired rotavirus infections in Spain over a ten-year period (1998-2007). *Hum Vaccin*. 2009; 5: 748-53.
13. González-Abad, M. J.; Sanz, Mercedes A. Infección por rotavirus en un periodo de 6 años (2007-2012): consideraciones epidemiológicas. *Revista española de pediatría: clínica e investigación*. Revista en internet. 2013. 69(3):125-131. Disponible en: <http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2013/REP%2069-3.pdf#page=6>.
14. Patel MM, Pitzer V, Alonso WJ, et al. Global Seasonality of Rotavirus Disease. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(4): e134-e147. doi:10.1097/INF.0b 013e31827d3b68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103797/>.
15. Chávez, González R. Estacionalidad de la infección por rotavirus en Venezuela: relación entre la incidencia mensual de rotavirus y los índices pluviométricos. *Investigación Clínica* (Revista en internet) 2015. 56(3). Disponible en: <http://200.74.222.178/index.php/investigacion/article/view/20171>.