

# Impacto de la vacunación para Rotavirus: ¿cuál es el rol de los Calicivirus humanos?

## *Impact of Rotavirus vaccination: what is the role of human Caliciviruses?*

María Soledad Areso<sup>a</sup>, María Cecilia Pedernera<sup>a</sup>, M. del Valle Juárez<sup>a</sup>, Juan Stupka<sup>b</sup>, Juan Degiuseppe<sup>b</sup> y Angela Gentile<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las enfermedades infecciosas constituyen la segunda causa de mortalidad en los menores de 5 años. La diarrea aguda y la neumonía son las que generan la mayor carga de enfermedad. Argentina introdujo la vacunación sistemática contra rotavirus en el año 2015. El objetivo de este trabajo es describir el cambio epidemiológico de las diarreas agudas luego de la implementación de la vacuna rotavirus en Argentina, así como la eventual aparición de otros virus como nuevos agentes causales de esta patología y los desafíos para su diagnóstico. Para lograr el objetivo se realizó una revisión bibliográfica.

En Argentina dos años después del inicio de la estrategia de vacunación con coberturas entre 61-75% se evidenció un descenso de 10% de las diarreas agudas globalmente y de 50% en las diarreas causadas por rotavirus. También se observó un desplazamiento de la estacionalidad en la ocurrencia de diarreas agudas de 10 semanas respecto a la etapa pre vacunación.

A nivel mundial se ha descrito posterior a la introducción de la vacunación contra rotavirus una mayor relevancia de otros agentes (calicivirus humano) como causa de diarrea aguda, con un comportamiento diferencial en cuanto a la morbimortalidad, manejo clínico y diagnóstico. Se requiere un sistema de vigilancia continua e integrada para comprender la epidemiología y la evolución

de estos agentes virales para ajustar medidas de prevención y control de la enfermedad.

**Palabras clave:** *diarrea aguda, vacuna rotavirus, calicivirus humano.*

### ABSTRACT

Infectious diseases are the second cause of mortality in children under 5 years of age. Acute diarrhea and pneumonia cause the greatest burden of disease. Argentina introduced routine rotavirus vaccination in 2015. The aim was to describe epidemiological changes in acute diarrhea after the implementation of rotavirus immunization in Argentina, as well as the possible appearance of other viruses as new causative agents and the challenges for its diagnosis. To achieve the objective, a bibliographic review was carried out.

Argentina achieved coverage between 61-75% two years after the introduction in the national calendar. A decrease in acute diarrhea (10%) and diarrhea caused by rotavirus (50%) was observed. There was also change in the acute diarrhea seasonality, showing a delay in the occurrence of 10 weeks compared to the pre-vaccination stage. After the introduction of rotavirus vaccination a greater relevance of other agents (human calicivirus) has been described worldwide causing acute diarrhea, with a differential behavior in terms of morbidity, mortality, clinical management and diagnosis. A continuous and integrated surveillance

a. Servicio de Epidemiología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

b. Laboratorio de Gastroenteritis Virales. INEI – ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán.

Correspondencia: María Soledad Areso: aresoledad@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

system is required to understand the epidemiology and evolution of these viral agents to adjust measures for the prevention and control of the disease.

**Key words:** *acute diarrhea, rotavirus vaccine, human Calicivirus.*

## INTRODUCCIÓN

Luego de las afecciones perinatales, las enfermedades infecciosas constituyen la segunda causa de mortalidad en los menores de 5 años y dentro de éstas, la diarrea aguda y la neumonía son las que conllevan el mayor impacto.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la enfermedad diarreica aguda es la tercera causa de mortalidad en menores de 5 años a nivel mundial y el rotavirus es el principal agente causal.<sup>2</sup> A pesar del descenso en la mortalidad global en las últimas décadas, la neumonía y la diarrea todavía representan el 40% de las muertes, constituyendo la causa más frecuente de consulta médica pediátrica en los países con menores recursos.<sup>3</sup> Además causa alrededor del 10% de las internaciones en la primera infancia con gran impacto sobre el sistema de salud.<sup>4</sup>

En América Latina y el Caribe, en el año 2015 fallecieron 196.000 niños menores de 5 años y la diarrea aguda fue la tercer causa de muerte.<sup>5</sup> Tal es el impacto de esta enfermedad en la infancia que en el año 2016 la OMS y Unicef definieron un plan mundial que tiene como objetivo poner fin a las muertes asociadas a neumonía y diarrea para el año 2025.<sup>6</sup>

El objetivo de este trabajo es describir el cambio epidemiológico de las diarreas agudas luego de la implementación de la vacuna rotavirus en Argentina, así como la eventual aparición de otros virus como nuevos agentes causales de esta patología y los desafíos para su diagnóstico.

El impacto de la diarrea aguda en la salud pública de varios países del mundo y de Latinoamérica, se refleja también en la Argentina. En el período 2005-2013 previo a la introducción de la vacuna de rotavirus en Calendario, se notificaron alrededor de 1.200.000 casos de diarreas agudas por año, de los cuales el 45-50% ocurrieron en niños menores de 5 años. Datos del año 2013, en esta población demuestran que el 26% de las diarreas en pacientes ambulatorios y el 30% en internados son causadas por agentes virales.<sup>7</sup>

La vigilancia epidemiológica de laboratorio de

Argentina (Sistema de Vigilancia de Laboratorio-SIVILA/SNVS) evidenció el predominio del rotavirus como principal agente etiológico de las diarreas agudas, con una estacionalidad invernal y mayor carga de enfermedad en los menores de 1 año.<sup>8</sup>

Gomez y col. analizaron el impacto de la enfermedad por rotavirus en Argentina en la era prevacunal, demostrando que uno de cada dos niños realiza una consulta por diarrea, uno de cada 12 es internado y uno de cada 2.600 fallece por esta causa, antes de los cinco años de edad.<sup>9</sup>

Dada la alta carga de esta enfermedad, en el año 2015 la vacuna monovalente contra rotavirus fue incorporada al Calendario Nacional de Vacunación con un esquema de 2 dosis a los 2 y 4 meses de vida.<sup>4</sup>

La estrategia incluye a todos aquellos niños que hayan cumplido 2 meses de vida a partir de enero del año 2015. La vacuna se administra en dos dosis de 1,5 ml por vía oral, con un intervalo mínimo de 4 semanas. La edad mínima de administración de la primera dosis es de 6 semanas de vida, la edad máxima es de 14 semanas y 6 días; en cuanto a la segunda dosis la edad máxima es 6 meses de vida.<sup>4</sup>

La inmunización de los niños prematuros debe realizarse según la edad cronológica y con la dosis habitual como los niños nacidos a término. Este grupo logra similar eficacia, sin presentar mayor tasa de complicaciones.<sup>4</sup>

Se trata de una vacuna eficaz y segura; según datos del Ministerio de Salud de la Nación Argentina, entre los años 2015-2016 se notificaron 77 Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) de 1.508.790 dosis aplicadas de Vacuna rotavirus. La tasa de ESAVI Grave fue de 0,46 por cada 100.000 dosis de vacuna rotavirus aplicada. Se notificaron durante dicho período 4 casos de invaginación intestinal y 1 solo de ellos fue coincidente con la vacunación.<sup>10</sup>

Luego de esta implementación, la cobertura de vacunación a nivel nacional fue de 60,9% para la segunda dosis en el año 2015 y 75,1% en el año 2016<sup>10</sup> (Gráfico 1).

Si se analiza el impacto de esta vacunación, según datos del Ministerio de Salud de la Nación, las tasas de diarreas agudas en menores de 5 años desde el año 2005 hasta el 2014 se mantuvieron por encima de 1400 casos por cada 10.000 niños menores de un año (Gráfico 2).

A partir del año 2015 -introducción de la vacuna- comienza a observarse un descenso sostenido

de la tasa de incidencia de diarreas agudas para alcanzar en el año 2016 una tasa de 1.127,9 casos por cada 10.000 niños menores de 5 años, es decir un impacto global de 10,4% ( $p < 0,001$ ), con importancia en el grupo de menores de 1 año<sup>10</sup> (Gráfico 3).

Al comparar las diferentes regiones de nuestro país, se evidenció que luego de la aplicación de la vacuna rotavirus en el Calendario Nacional, la Región del noroeste (NEA) y Centro evidenciaron reducciones significativas en las tasas promedio de diarrea aguda en menores de 5 años, 17,3% y 15,5% respectivamente<sup>10</sup>. En cambio la región noroeste (NOA) presentó una menor reducción de los casos (2,5%), por lo que la diarrea aguda continúa siendo aún un problema importante para la salud pública de la región.<sup>10</sup>

Otro punto de análisis son los costos que acarrea esta enfermedad, en un estudio prospectivo de corte transversal para determinar costos de pacientes hospitalizados por diarrea aguda grave realizado en la provincia de Jujuy, se calculó que el costo por evento de diarrea oscila entre \$3.298 y 4.402, comprendiendo costos médicos directos e indirectos.<sup>11</sup>

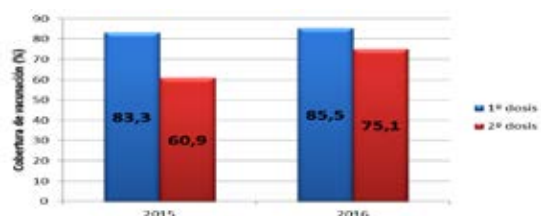
Un estudio realizado en el año 2016, por el área de Gastroenteritis Virales del INEI-ANLIS “Dr. Carlos Malbrán” permitió observar un descenso del 50,2% de la prevalencia global de diarreas por Rotavirus con respecto al período 2013-2015. La mayor actividad de diarreas agudas se concentró entre las semanas epidemiológicas (SE) 32-40, evidenciando un desplazamiento de 10 semanas en relación a lo observado previo a la introducción de la vacuna (Gráfico 4).<sup>12</sup>

Se ha observado que, en diversos países, la introducción de esta vacuna ha modificado la distribución de los enteropatógenos y, particularmente se ha descrito una disminución en la prevalencia de rotavirus a expensas de un aumento de actividad por Norovirus.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS CALICIVIRUS HUMANO

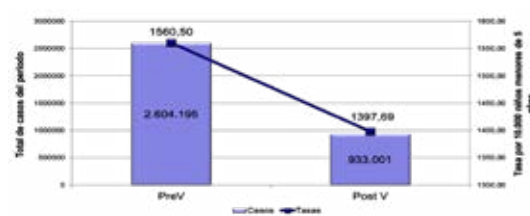
Norovirus (NoV) y Sapovirus (SV), conocidos con el nombre genérico de Calicivirus (hCV), pertenecen a la familia *Caliciviridae*. Estos enteropatógenos virales son los responsables de la mayoría

**Gráfico 1.** Cobertura Nacional de Vacunación contra RV. Argentina 2015-2016



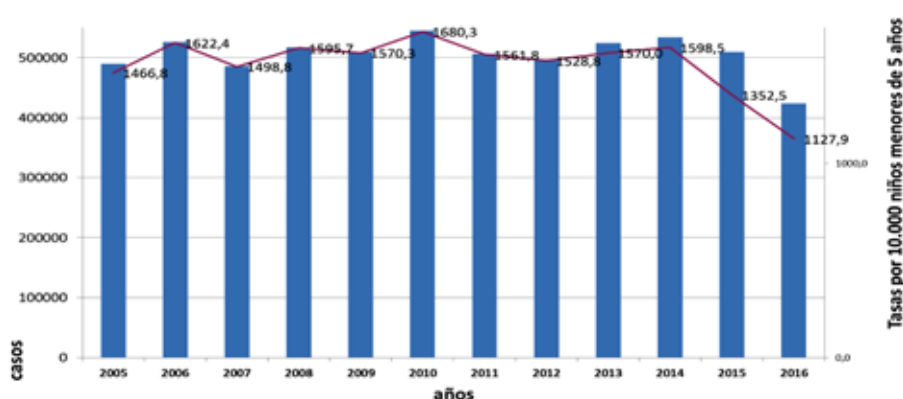
Fuente: Área de Coberturas. DiCEI. Ministerio de Salud de la Nación

**Gráfico 3.** Casos y tasas de diarreas en menores de 5 años. Período PreV (2010-2014) y PostV (2015-2016)



Fuente: GeCo. Extracción 24/02/17. DiCEI. Ministerio de Salud de la Nación.

**Gráfico 2.** Casos y tasas de diarreas en menores de 5 años. Años 2005-2016. Argentina



Fuente: SNVS. DiCEI. Ministerio de Salud de la Nación

de los brotes en comunidades semi-cerradas en todos los grupos etarios.<sup>13</sup> Aunque los NoV no se asocian con altas tasas de mortalidad, las muertes se producen más frecuentemente en niños pequeños, pacientes inmunocomprometidos y ancianos.<sup>14</sup>

Son virus ARN pequeños, no envueltos<sup>15</sup>. En base a estudios de diversidad genética, se han descrito siete geno-grupos para Norovirus y seis para Sapovirus; de los cuales cinco (GI, GII, GIV, GVI y GVII) y cuatro (GI, GII, GIV y GV), respectivamente, son los que infectan al hombre.<sup>9</sup> NoV GII es el responsable de más del 75% de los brotes de gastroenteritis por hCV.<sup>16</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección se presenta como un cuadro de vómitos, diarrea acuosa, dolor abdominal y náuseas con un tiempo de incubación corto de 12 a 48 hs. Los síntomas pueden durar de 1 a 5 días, sin embargo puede tener un curso más prolongado sobre todo en ancianos, niños pequeños, y pacientes hospitalizados. Puede cursar además con fiebre, mialgias, anorexia, dolor de cabeza y astenia.<sup>17</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

En países desarrollados NoV es la principal causa de gastroenteritis aguda epidémica. Según reportes del Centro de Control de Enfermedades (CDC) es el principal responsable de los brotes de gastroenteritis de origen alimentario<sup>18</sup> en Estados Unidos. En cuanto a su rol en la diarrea aguda infantil, publicaciones de Francia y Taiwán han demostrado que en niños hospitalizados por diarrea, la prevalencia de NoV fue de un 13% y 20% respectivamente.<sup>19,20</sup> Esta elevada prevalencia

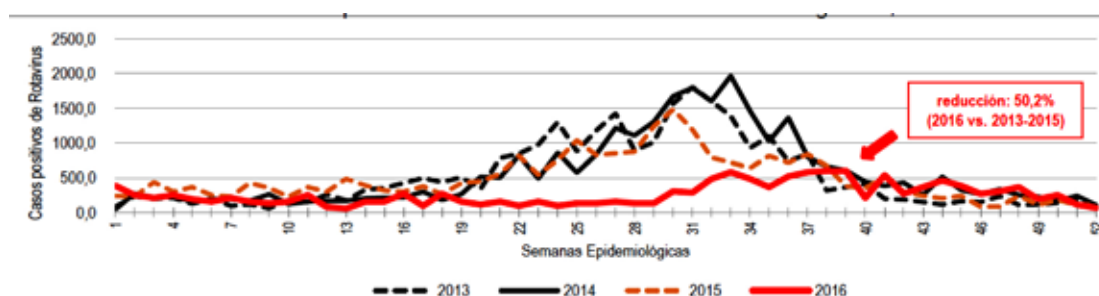
también fue descrita en países subdesarrollados como por ejemplo en Bangladesh, donde la prevalencia en pacientes internados por diarrea aguda resultó de 19,6%<sup>21</sup>. En Argentina, resultados obtenidos a partir de la Vigilancia de Diarreas Agudas por Unidades Centinelas demostraron que los Calicivirus humanos (géneros Norovirus y Sapovirus) emergieron como uno de los principales agentes productores de diarrea aguda de la comunidad y enfermedades transmitidas por alimentos (ETAs) de etiología viral. Existen diversos estudios de hCV como responsables de la mayoría de los brotes de gastroenteritis.<sup>22</sup>

Se transmite de persona a persona por la vía fecal-oral o por alimento o agua contaminada; muchas veces es imposible determinar la vía de transmisión. Debido a su variabilidad genética y a que no producen inmunidad a largo plazo, un individuo puede sufrir varias infecciones por calicivirus durante su vida, sobre todo por NoV. En el 50% de las personas infectadas la excreción dura 5 a 7 días después de comenzar los síntomas y puede persistir incluso 13 días. La excreción duradera se observa a veces en hospedadores inmunodeficientes.

De acuerdo a lo antedicho, podemos afirmar que estos virus presentan una elevada capacidad de diseminación debido a múltiples factores: 1) baja dosis infectiva necesaria, 2) estabilidad ambiental, 3) excreción viral prolongada aún en ausencia de síntomas clínicos, 4) diversas vías de transmisión, y 5) gran diversidad genética con inmunidad poco duradera<sup>17</sup>.

Teniendo en cuenta las características de transmisión que tienen estos virus, son necesarios más estudios para estimar su prevalencia en los casos de diarrea aguda en los menores de 5 años. El antecedente local más importante es un estudio que

**Gráfico 4.** Distribución de casos positivos de rotavirus en menores de 5 años. Argentina. 2013-2016



Fuente: "Estudio del impacto de la vacunación antirotavirus en menores de 5 años en Argentina, 2016. Análisis basado en la vigilancia clínica y por laboratorio". Degiuseppe J, Stupka J, Red Nac. de Vigilancia por Laboratorios de Gastroenteritis Virales. Laboratorio de Gastroenteritis Virales. INEI – ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán. VI Congreso Internacional de infectología pediátrica y vacunas. SADIP 2017.

analizó heces diarreicas de niños que recibieron atención ambulatoria en el Hospital Gutiérrez en el año 1999, en donde se encontró Calicivirus con una frecuencia del 24,2 % precedido por Rotavirus con 25,8%<sup>9</sup>.

## DIAGNÓSTICO

La identificación de los hCV representa un desafío debido a la limitada sensibilidad de los ensayos inmunoenzimáticos y la complejidad de los diseños moleculares<sup>8,20,21</sup>. La dificultad diagnóstica y la baja especificidad de los criterios clínicos podrían estar subestimando la verdadera carga de enfermedad de estos agentes.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante métodos moleculares por medio de RT-PCR que detectan el ARN viral<sup>23</sup>.

Teniendo en cuenta el potencial epidémico, la detección temprana de NoV es esencial para el manejo adecuado de los brotes. Las etapas de control deben contemplar la higiene, la desinfección y el aislamiento, principalmente cuando personas involucradas en la cadena de producción de alimentos presentan síntomas clínicos característicos<sup>18</sup>.

Dado el impacto demostrado en el periodo posterior a la introducción de la estrategia de vacunación contra rotavirus, podemos suponer que otros agentes virales podrían comenzar a tomar una mayor relevancia como causa de diarrea aguda, con un comportamiento diferencial en cuanto a la morbi-mortalidad, estacionalidad y manejo clínico de las diarreas agudas. En EE.UU. por ejemplo, como resultado del éxito de la vacuna contra rotavirus, los Norovirus comenzaron a ser los agentes etiológicos predominantes de las gastroenteritis agudas virales en pediatría<sup>18</sup>.

Por lo tanto resulta indispensable, ante el cambio del contexto epidemiológico de las diarreas virales, que nuestro país implemente un programa de detección de los Calicivirus, para conocer el impacto real en la población y así delinear estrategias de salud pública.

## CONCLUSIÓN

Desde la implementación de la vacunación contra rotavirus, la incidencia de diarrea aguda de ésta etiología ha disminuido, así como el número global de casos de diarrea. Se observa en la literatura que como resultado del éxito de la vacuna contra rotavirus, los Norovirus comenzaron a ser los agentes etiológicos predominantes de las gas-

troenteritis agudas virales en pediatría. Se requiere un sistema de vigilancia continua e integrada para comprender la epidemiología y la evolución de estos agentes virales para ajustar medidas de prevención y control de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liu L, Johnson H, Cousens S, et al; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379:2151-2161.
2. World Health Organization. Causes of death among children under 5 years, 2013. Disponible en : [http://www.who.int/gho/child\\_health/mortality/causes/en/](http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/). Fecha de consulta: 27/11/2017
3. Fischer-Walker CL, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, et al. Estimating Diarrhea Mortality among Young Children in Low and Middle Income Countries. *PLoS ONE* 2012,7(1): e29151.
4. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles / Ministerio de Salud de la Nación. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus, Lineamientos técnicos. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/dinacei/index.php/personal-de-salud/manuales-y-lineamientos>. Fecha de consulta: 27/11/2017.
5. UNICEF. Informe sobre Equidad en Salud 2016: Un análisis de las inequidades en salud reproductiva, materna, neonatal, de la niñez y de la adolescencia en América Latina y el Caribe para guiar la formulación de políticas. UNICEF. Noviembre 2016. Ciudad de Panamá. Disponible en: <http://www.apromisere-newedamericas.org/wp-content/uploads/2016/12/Informe-sobre-Equidad-en-Salud-2016.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa: "Las muertes infantiles en el mundo se han reducido casi a la mitad desde 1990, dice la ONU", 13 de septiembre de 2013. Nueva York/Ginebra, disponible en: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/child\\_mortality\\_causes\\_20130913/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/child_mortality_causes_20130913/es/)
7. Degiuseppe J, Giovacchini C, Stupka J, Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales. Vigilancia epidemiológica de rotavirus en Argentina: 2009-2011. *Arch Arg Pediatr*. 2013;111(2):148-154
8. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles / Ministerio de Salud de la Nación. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus, Lineamientos técnicos. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/dinacei/index.php/personal-de-salud/manuales-y-lineamientos>.
9. Gomez J, Sordo M, Gentile A. Epidemiologic patterns of diarrheal disease in Argentina: estimation of rotavirus disease burden. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:843-850.
10. Neyro SE, Rancaño C, Juárez MV, et al. Impacto de

- la estrategia de vacunación contra rotavirus sobre las diarreas agudas en menores de 5 años en Argentina. VI Congreso Internacional de infectología pediátrica y vacunas. SADIP 2017.
11. Giglio N, Caruso M, Castellano V, et al. Costos de hospitalización por diarrea en niños durante el período de circulación de rotavirus en el Noroeste Argentino. Arch Argent Pediatr. 2017; 115(6): 527-532. .
  12. Degiuseppe J, Stupka J, Red Nac. de Vigilancia por Laboratorios de Gastroenteritis Virales. Laboratorio de Gastroenteritis Virales. INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán. Estudio del impacto de la vacunación antirotavirus en menores de 5 años en Argentina, 2016. Análisis basado en la vigilancia clínica y por laboratorio. VI Congreso Internacional de infectología pediátrica y vacunas. SADIP 2017.
  13. Patel M M, Hall AJ, Vinje J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. J. Clin. Virol. 2009; 44: 1-8.
  14. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. Emerg Infect Dis. 2013; 19:1198–1205.
  15. Jiang X, Wang M, Wang K, Estes MK. Sequence and genomic organization of Norwalk virus. Journal of Virology 1993; 195:56-61.
  16. Vega E, Barclay L, Gregoricus N, et al. 2014. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. J Clin Microbiol. 2014; 52:147-55.
  17. American Academy of Pediatrics. Norovirus and other human Calicivirus infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30<sup>th</sup> Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 573-574.
  18. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus. Disponible en: <https://www.cdc.gov/norovirus/trends-outbreaks.html>
  19. Lin CY, Lee HC, Chuang CK, et al. The Emerging Importance of Norovirus as the Etiology of Pediatric Gastroenteritis in Taipei. J Microbiol Immunol Infect 2010; 43:105-110.
  20. Tran A, Lejeune B, Jovenin N, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. J Clin Microbiol 2010; 48:1943-6.
  21. Rahman M, Hassan Z, Nahar Z, et al. Molecular detection of noroviruses in hospitalized patients in Bangladesh. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29(8):937-45.
  22. Gomes KA, S. J., Gomez JA, Parra GI. Molecular characterization of Calicivirus Strain Detected in Outbreaks of Gastroenteritis in Argentina. J Med Virol 2007; 79:1703-1709.
  23. Vinje J. Adevances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. J Clin Microbiol 2015; 53:373-381.

*Texto recibido:* 15 de enero de 2018.

*Aprobado:* 22 de abril de 2018.

*No existen conflictos de interés a declarar.*

*Forma de citar:* Areso, M.S., Pedernera, M.C., Juárez, M.V. y col. Impacto de la vacunación para Rotavirus, ¿cuál es el rol de los Calicivirus humanos? Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60 (268):90-95.