

# Efectividad de la vacuna monovalente contra rotavirus en sitios de alta morbilidad y mortalidad por diarrea en las ciudades de Cartagena, Leticia, Neiva, Pitalito y Valledupar 2011 - 2012

Effectiveness of the monovalent rotavirus vaccine in areas of high morbidity and mortality due to diarrhea in Cartagena, Leticia, Neiva, Pitalito, and Valledupar, Colombia 2011 - 2012

Alejandro Rico M.<sup>1</sup>; Fernando De la Hoz R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Facultad de Medicina. Doctorado en Salud Pública. Correo electrónico: arciomendoza@gmail.com

<sup>2</sup> Doctor en epidemiología de enfermedades infecciosas. University of London.

## Introducción

La diarrea sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que cada año entre 1,6 y 2,5% de los niños menores de cinco años mueren por causas relacionadas con la diarrea [1]. El rotavirus es uno de los agentes infecciosos más importantes asociados a la diarrea y se ha estimado que causa entre el 30 y el 50% de casos de diarrea en busca de atención de salud en todo el mundo. Fue identificado desde 1973 como uno de los agentes causantes de diarrea más importantes de gastroenteritis en lactantes y niños pequeños [2]. Es asociado con la aparición anual de más de 100 millones de casos de diarrea, 2 millones de hospitalizaciones y 400.000 muertes en todo el mundo [3-5].

En América Latina, la media de episodios de diarrea en niños menores de un año osciló entre 2,3 en México y 1,5 en Chile [6]. Kane *et al* han llevado a cabo una revisión sistemática de la frecuencia de rotavirus en niños con diarrea que asisten a centros de salud u hospitales de la región. Ellos encontraron que la frecuencia de rotavirus en los estudios latinoamericanos varía de 33% en niños con diarrea con tratamiento ambulatorio a 38% entre los niños hospitalizados por dicho síndrome [5].

Asimismo, en Colombia, en el 2006 se realizó una evaluación de la carga de morbilidad por diarrea y rotavirus en el 2006. Se estima que se producen alrededor de 1,5 millones de episodios de diarrea por todas las causas y entre 60.000 y 90.000 hospitalizaciones; se estima también que el rotavirus causa aproximadamente 40.000 hospitalizaciones de niños menores de 2 años y casi 100.000 consultas médicas por diarrea [5].

La diarrea aguda actualmente continúa siendo un problema de salud pública en la mayoría de los países en desarrollo siendo causa relevante de morbimortalidad durante la infancia, especialmente por su relación con la desnutrición y los altos costos que implica para los sistemas de salud por su alta demanda de atenciones ambulatorias y hospitalizaciones.

Los factores de riesgo para la presentación de esta entidad se asocian a deficiencias higiénicas que facilitan la transmisión fecal-oral, niños de guarderías, individuos que migran a países en vías de desarrollo o a áreas insalubres [7].

Con vista a disminuir los niveles de morbilidad y mortalidad se han realizado estudios de inmunización para la confección de vacunas orales dirigidas contra los antígenos situados en la envoltura interna de la cápsida viral (VP6). Los primeros estudios se realizaron con virus vivos atenuados por pases sucesivos sobre tejidos animales; con estudios posteriores se fueron reemplazando estos por rotavirus humanos y la neutralización iba dirigida a los antígenos VP7 situados en la envoltura externa de la cápsida viral; hasta la confección en 1997 de una vacuna tetravalente (RRV-TV) licenciada en Estados Unidos el 31 de agosto de 1998 por la *Food and Drug Administration*. La vacuna estaba compuesta por rotavirus rhesus-humano que protegía de forma específica contra los cuatro tipos más comunes de rotavirus humano (G1, G2, G3 Y G4) y un rotavirus rhesus que protege contra G3.42 El procedimiento de inmunización era oral y debía administrarse en 3 dosis a niños en las edades comprendidas entre 6 semanas y 1 año de vida. La primera dosis debía efectuarse a las 6 semanas de vida y las

dosis sucesivas debían tener intervalos mínimos hasta de 3 semanas antes de ser administradas [8].

La estrategia en el caso del rotavirus es la prevención a través de la vacunación, para prevenir la gravedad de la enfermedad, incluso la muerte, y porque provee protección específica, disminuye la hospitalización, aumenta la expectativa de vida y eleva la calidad de vida, lo cual acarrea parte de los beneficios económicos directos e indirectos que son producidos por la buena salud en la población infantil.

Todos estos aspectos permitirán responder la pregunta relacionada de cuál es la efectividad de la vacuna de rotavirus en 5 municipios colombianos del centro, sur y norte del país.

La investigación se plantea como la evaluación de la efectividad de la vacuna monovalente contra rotavirus, entendida como la evaluación de la vacuna en una situación real, más allá de la evaluación de la eficacia, pues ésta obedece a ensayos clínicos aleatorizados que se efectúan para la introducción de vacunas en fase III, donde se controlan todas las variables inherentes al paciente y al biológico que van desde la selección aleatoria, búsqueda del paciente, suministrar la vacuna con todas las técnicas de bioseguridad de la vacuna (cadena de frío, transporte refrigerado, técnicas asépticas de vacunación, entre otras), proceso que se efectúa bajo las más altas medidas de control y su eficacia llega al 90%-95% en condiciones controladas.

Es por esto que se plantea la evaluación de la efectividad de la vacuna monovalente, pues este tipo de estudio mide las condiciones reales de la vacunación en menores de 5 años a partir de las especificaciones técnicas de las casas productoras de Biológicos (ROTATEQ™ (MERCK) y Rotarix™ (GLAXOSMITHKLINE)).

En este contexto, la presente investigación pretende responder las siguientes preguntas:

- ¿Es la vacuna monovalente contra rotavirus efectiva en condiciones reales?
- ¿Son adecuadas las coberturas de vacunación?
- ¿Se presentan dificultades de acceso de la población a la vacuna contra rotavirus?
- ¿La implementación de la vacunación contra rotavirus es la causa real de la baja de casos de diarrea en las ciudades elegidas para la investigación?
- ¿Es la vacunación la estrategia ideal para el control de las diarreas?
- ¿Ha disminuido la mortalidad por EDA en Colombia y en las ciudades elegidas?
- ¿La prevención con vacunas es la mejor opción, o hace falta la implementación de acceso al agua potable?

## Objetivo

Determinar si la introducción de la vacunación infantil contra el rotavirus en 5 ciudades de Colombia permite reducir la tasa de hospitalización por enfermedad diarreica aguda y gastroenteritis en niños menores de 5 años y la morbimortalidad en este grupo de edad.

### Objetivos específicos

1) Evaluar la tendencia de la mortalidad por diarrea en Colombia y en algunos departamentos seleccionados antes y después de la introducción de la vacuna.

2) Evaluar la tendencia de las hospitalizaciones por diarrea en algunos hospitales del país seleccionados de entre los departamentos de mayor morbimortalidad por diarrea del país.

3) Estimar la frecuencia de vacunación adecuada en una muestra de casos, niños que consulten por diarrea moderada o severa asociada a rotavirus en varias ciudades de alta morbimortalidad por diarrea.

4) Estimar la frecuencia de vacunación adecuada en una muestra de niños que consulten por diarrea no severa apareados con los casos por tiempo de aparición de la diarrea, lugar, edad, sexo y estrato socioeconómico.

5) Describir los genotipos de rotavirus asociados a diarrea severa y no severa que continúan circulando después de la vacunación en sitios de alta morbimortalidad por diarrea.

## Metodología

La metodología del estudio pretende desarrollar un estudio de casos y controles, entendiendo como caso niños vacunados contra rotavirus en los últimos dos años en los cuales se averiguará antecedente de enfermedad diarreica aguda en los últimos 15 días, en el último mes y en los últimos 6 meses.

Se revisarán además todas las defunciones cuya causa básica se registró como enfermedad diarreica aguda en menores de cinco años en el último año e informadas dentro del sistema de vigilancia SIVIGILA o en la revisión de las estadísticas vitales.

La información de los controles se tomará de los registros de las instituciones de salud de primer nivel del área sobre casos registrados con diagnóstico clínico de cualquier causa excepto causas relacionadas con enfermedad diarreica aguda en los servicios de consulta externa, urgencias o de hospitalización, de la misma edad más o menos 1 año.

La población de estudio serán niños y niñas menores de cinco años vacunados contra rotavirus, quienes serán seleccionados aleatoriamente en las ciudades de

Cartagena, Leticia, Neiva, Pitalito y Valledupar durante los años 2011 y 2012, comparado contra niños y niñas menores de 5 años sin vacuna contra rotavirus mediante la verificación del carné de vacunación.

El tamaño de la muestra será calculado para demostrar una efectividad vacunal mínima de hasta 50% (poder 80%, nivel de confianza 95%).

Se incluirán variables sociodemográficas (edad, sexo), situacionales (enfermedades previas, hospitalizaciones recientes y en el último año), de acceso a servicios de salud (asistencia al programa de crecimiento y desarrollo, antecedente de lactancia materna, esquema de vacunación).

Se evaluará mediante una entrevista semiestructurada episodios previos de enfermedad diarreica aguda, condiciones sociales y de la vivienda (tenencia de la vivienda, hacinamiento, ventilación adecuada, cocina independiente de los dormitorios, flujo vehicular cercano, fumadores en la vivienda e ingresos familiares).

*Variable dependiente:* vacunación contra rotavirus.

*Variables independientes:* Datos de identificación: nombre, NIT, dirección, teléfono. Datos de identificación del niño, niña o adolescente: nombre, edad, sexo, raza, fecha de nacimiento, registro civil, barrio, estrato socioeconómico, tipo de institución de salud, nombre de la institución. Características de la familia: jefe del hogar, número de personas que viven con el niño, datos de la madre (edad, último año de estudios, estado civil, empleo actual, principal actividad, ingresos), datos del padre (edad, último año de estudios, estado civil, empleo actual, principal actividad, ingresos). Datos de aseguramiento en salud: afiliación a la seguridad social, uso de servicios de acuerdo a la afiliación, razones de no afiliación. Enfermedad diarreica aguda: enfermedad diarreica aguda en los últimos 15 días, en el último mes y en los últimos 6 meses, servicio de salud usado, clasificación de la gravedad de la enfermedad diarreica, hospitalización, tratamiento recibido, etiología descrita en historia clínica. Accesibilidad a servicios de salud. Esquema de vacunación, consulta de crecimiento y desarrollo.

*Definición de caso:* niños menores de 5 años vacunados contra rotavirus en las ciudades del estudio mediante la verificación del carné de vacunación.

*Definición de controles:* niños menores de 5 años sin vacuna contra rotavirus en las ciudades del estudio mediante la verificación del carné de vacunación.

Los pares se escogerán de la misma edad  $\pm 1$  año, mismo género y del mismo barrio del caso. En el barrio a partir del domicilio del niño de la muestra y siguiendo el sentido de las manecillas del reloj, casa a casa. Si no se encuentra en la misma manzana se continúa a la manzana contigua en el sentido de las manecillas del reloj, a partir del domicilio del niño de la institución.

Los pares hospitalarios serán escogidos de la misma edad  $\pm 1$  año y del mismo género que hayan estado hos-

pitalizados en el hospital del caso por causas diferentes a enfermedad diarreica aguda.

Se diseñará una base de datos en Excel, para la sistematización de la información. Con el propósito de controlar la posibilidad de errores en la entrada de datos se realizará doble digitación en el 10% de todas las encuestas realizadas. Si el error encontrado fuera menor del 5% no se considerará necesario hacer la doble digitación al 100% de las encuestas realizadas.

La hipótesis planteada es: ¿Cuál es la efectividad que establece la vacuna monovalente contra rotavirus en la disminución de los casos de mortalidad y prevalencia de enfermedad diarreica aguda y gastroenteritis en niños menores de 5 años en Colombia a partir de la introducción de la vacuna primer semestre de 2008?

## Resultados esperados

Evaluar la tendencia de la mortalidad por diarrea en Colombia 1990 a 2008, y específicamente en Leticia, Cartagena y Valledupar antes y después de la introducción de la vacuna.

Estimar la frecuencia de vacunación adecuada en una muestra de niños que consulten por diarrea moderada o severa asociada a rotavirus en Leticia, Cartagena y Valledupar (casos).

Estimar la frecuencia de vacunación adecuada en una muestra de niños que consulten por diarrea no severa apareados con los casos por tiempo de aparición de la diarrea, lugar, edad, sexo y estrato socioeconómico (control).

Describir los genotipos de rotavirus asociados a diarrea severa y no severa que continúan circulando después de la vacunación en sitios de alta morbimortalidad por diarrea.

## Referencias

- 1 Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, *et al.* Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine.* 1996; 335(14): 1022-1028.
- 2 Fuentes Díaz Z, Rodríguez Salazar O, Salazar Diez M, Rodríguez Hernández O. Factores de riesgo de las enfermedades diarreicas agudas en menores de cinco años. *Revista Archivo Médico de Camagüey.* 2008; 12(2).
- 3 Salinas B, Schael IP, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, *et al.* Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *The Pediatric infectious disease journal.* 2005; 24(9): 807.
- 4 Sartori AMC, Valentim J, Soárez PC, Novaes HMD. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2008; 23(2): 92-100.

- 5 Cáceres DC, Peláez D, Sierra N, Estrada E, Sánchez L. Burden of rotavirus-related disease among children under five, Colombia, 2004. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2006;20(1):9-21.
- 6 Parashar UD, Gibson CJ, Bresse J, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging infectious diseases*. 2006; 12(2): 304.
- 7 Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerging infectious diseases*. 1998;4(4):561.
- 8 González Fernández MA, Hidalgo Rodríguez R, Silva Blay L. Rotavirus: Enfermedad emergente de transmisión digestiva. *Revista Cubana de Pediatría*. 2003;75(1).