



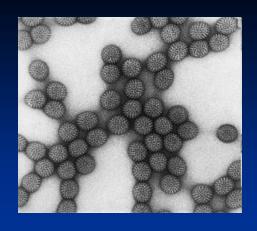
Vacunas para una Salud Global "Vaccines for a Global Health"

Hacia la Desaparición de la Gastroenteritis por Rotavirus

Marietta Vázquez, MD
Associate Professor
Yale University School of Medicine

Objetivos:

- Epidemiología Rotavirus
- Vacunas Rotavirus
 - Trasfondo histórico (Rotashield®)
 - Vacunas actuales--Rotateq®, Rotarix®
- Impacto programa vacunación en E.U.
- Estudios investigación actuales
- Controversias



Rotavirus

- Virus RNA segmentado, sin envoltura, de doble cadena
- La causa más común de gastroenteritis en infantes y niños pequeños
- En los adultos, las infecciones por rotavirus tienden a ser mayormente leves o asintomáticas

Las Cepas Circulantes de Rotavirus

- Las cepas circulantes varían de año en año y de región a región
- Las infecciones múltiples pueden ocurrir durante la infancia
- Protección contra la enfermedad se desarrolla con infecciones subsiguientes
- La inmunidad luego de la 1^{era} infección es predominantemente serotipo-específica

^{1.} Griffin DD, et al. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:2784-2787.

^{2.} N Santos, Hoshino Y. Rev Med Virol. 2005; 15:29-56.

^{3.} FR Velázguez, et al. N Engl J Med. 1996; 335:1022-1028.

Las Cepas Circulantes de Rotavirus

- En los EE.UU., 6 diferentes combinaciones de P y G son los más frecuentes: P[8] G1, P[4] G2, P[8] G3, P[8] G4, P[8] G9, y P[6] G9, aunque más de 40 cepas raras o regional se han identificado en los EE.UU. y en el mundo.
- En los últimos años P [8], G3 se ha convertido en la cepa predominante en la gastroenteritis grave en los EE.UU., aunque la variación por región geográfica puede existir todavía.

Epidemiología

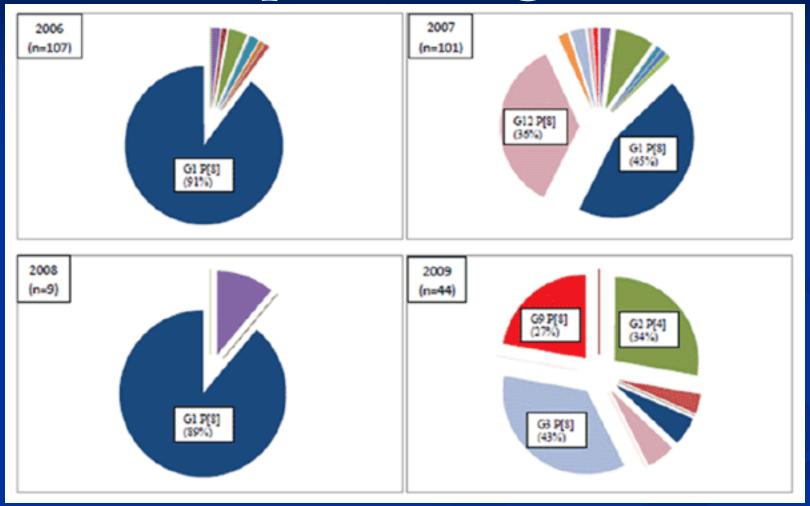


Figura 3. Serotipos predominantes de rotavirus en niños hospitalizados, Nueva Red de Vigilancia de las Vacunas, <3 años de edad, enero-junio 2006-2009.

Prevención

Lavarse las manos

Vacunas





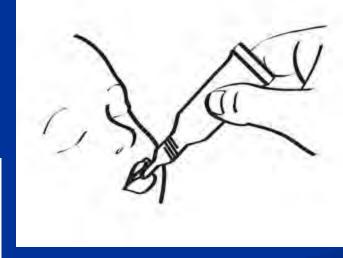
Limpieza de alimentos y agua

Mejoras en sanidad



Las vacunas contra el Rotavirus

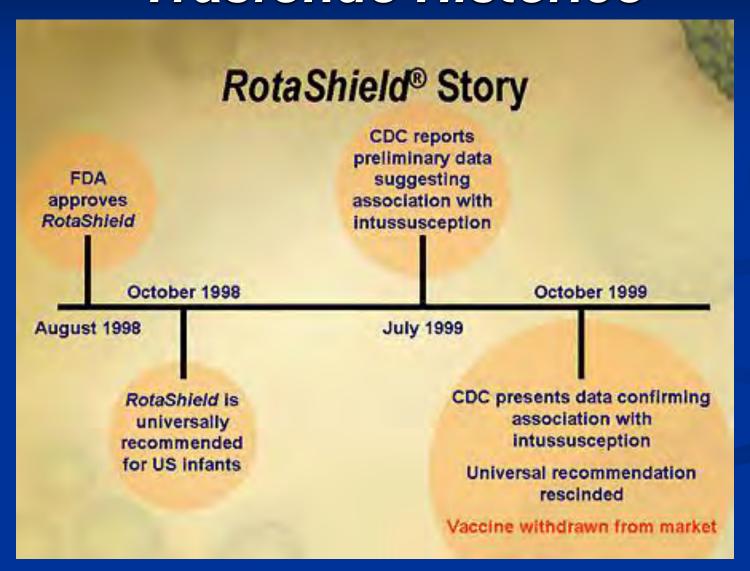
...enfoque contra Rotavirus







Rotavirus Trasfondo Histórico



Historical Perspective: *RotaShield*™* (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Tetravalent)

- RotaShield, a tetravalent rhesus-based rotavirus vaccine, was evaluated in approximately 18,000 patients¹
- In 1998, RotaShield was licensed and recommended for prevention of rotavirus gastroenteritis in infants²
- An association between RotaShield and intussusception was observed shortly after the vaccine was approved for use²
- RotaShield was voluntarily withdrawn from market in October 1999²

*RotaShield is a registered trademark of Biovirx Inc..







VACUNAS ACTUALES CONTRA ROTAVIRUS

General Description of a new Oral Pentavalent Rotavirus Vaccine (PRV)

- Manufactured by Merck & Co., Inc. under the trade name RotaTeq® (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent)
- Live, oral pentavalent vaccine containing 5 reassortant rotaviruses
- Reassortants propagated in Vero cells using standard cell culture techniques
- Reassortants suspended in a buffered stabilizer solution



ROTATEQ

Virus Humano Virus Animal

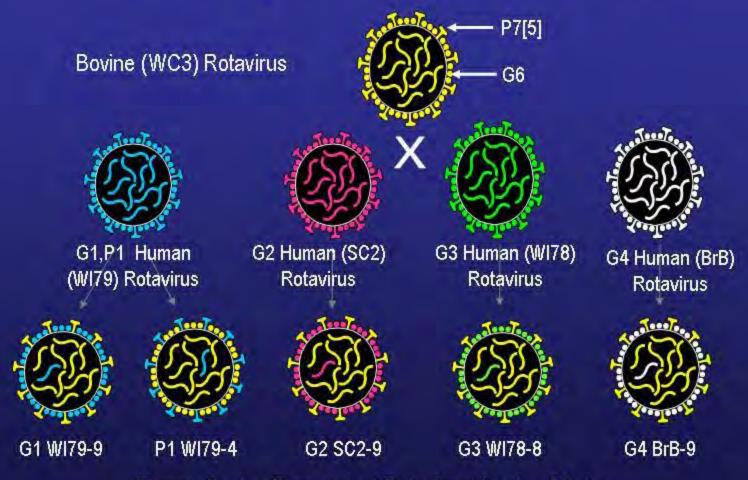


Cultivo celular





Description of Reassortants



Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine Strains

Eficacia de RotaTeq®

Primera temporada de rotavirus después de la vacunación:

98% eficacia

contra RGE grave (N = 5673)

74% eficacia

en contra de cualquier grado de gravedad de RGE (N = 5673)

Hasta 2 años después de la vacunación:

~ 95% reducción

en la incidencia combinada de hospitalizaciones / ED^c visitas de RGE (N = 68.038)

Adverse Reactions: REST Intussusception Results

Confirmed Cases n=32

13 Vaccine: 19 Placebo

Cases Within Year of Dose 1 n=28

13 Vaccine: 15 Placebo RR=0.9 (95% Cl, 0.4, 1.9) Cases Following 1 Year Safety Follow-Up 0 Vaccine : 4 Placebo

Cases Within 42 Days After Any Dose

n=11

6 Vaccine: 5 Placebo

RR=1.6 (95% CI, 0.4, 6.4)*

Vaccine n=34,837 Placebo n=34,788

*RR and 95% CI based on group sequential design stopping criteria employed in REST.

Data available on request from Merck & Co., Inc., Professional Services-DAP, WP1-27, PO Box 4, West Point, PA 19486-0004. Please specify information package 20603902(1)-RTQ.



Rotarix® Vaccine (RV1)

- Vacuna monovalente (G1P8) cepa humana atenuada, hecha por GlaxoSmithKline
- 2 dosis orales, 1-2 meses una de la otra
- Similar a infección natural, derramamiento viral >50% luego de la 1^{era} dosis
- Protección cruzada contra otros serotipos
- Se evaluaron >60,000 infantes 6 semanas to 6 añosen
 11 países latinoamericanos y Finland
 - 84.7% eficacia contra GE severa
 - 85% eficacia contra hospitalizacion por rotavirus
 - Perfil de seguridad excelente
- No aumenta riesgo de invaginación intestinal

Rotavirus Vaccine and Intussusception*

No. of Vaccine Placebo Infants Recipients Recipients 7 cases 7 cases

RV1 63,225 6 cases 5 cases

*RV1-0-30 days after either dose RV5-0-42 days after any dose

ACIP and **AAP** Recomendaciones

RotaTeq® (RV5), Rotarix® (RV1) difieren en composición y calendario de administración; ACIP y AAP sin preferencia por tipo de vacuna

- •¿Quiénes deben vacunarse contra el rotavirus y cuándo?
 - 1era dosis a partir de las 6 semanas de edad y a más tardar a las 14 semanas y 6 días de edad.
 - La última dosis se debe dar a más tardar a los 8 meses de edad.
- Intercambios entre productos de vacunas
 - Se debe tratar de administrar el mismo producto
 - 3 dosis de vacuna si :
 - cualquiera de las dosis fue con RotaTeq, o si no se sabe cuál producto recibió el paciente

Rotavirus **UPDATE**

News from the PATH Rotavirus Vaccine Program, a partnership with the US CDC and WHO





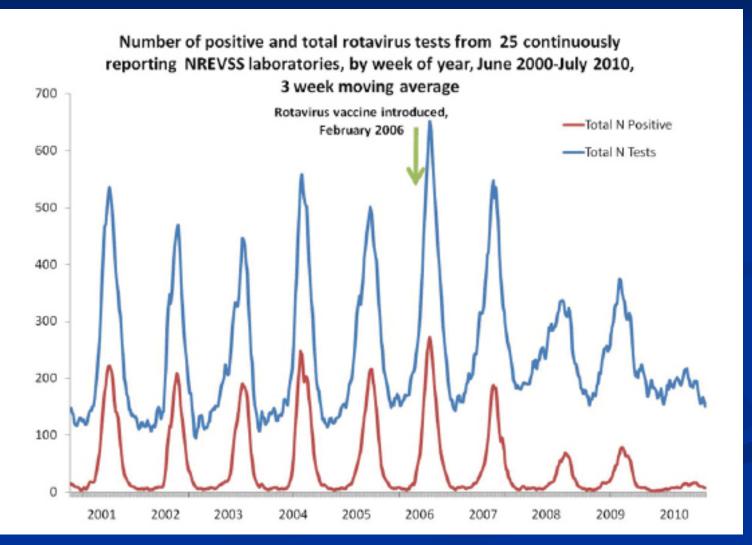
Exitos del Programa de Vacunación Contra Rotavirus en los EE.UU.



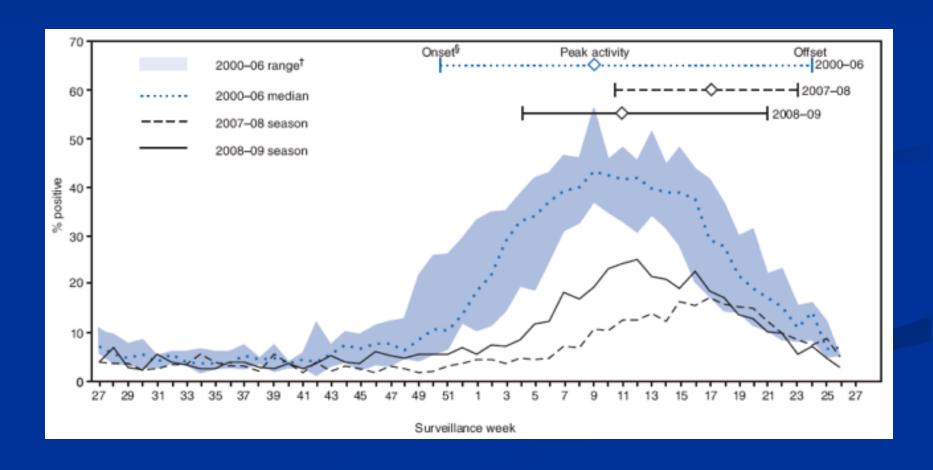


Impacto programa vacunación en E.U.

Incidencia 2001-10 Vigilancia pasiva en laboratorios (NREVSS).



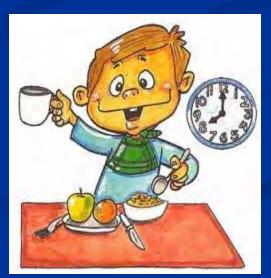
Percentage of Rotavirus tests with positive results, National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, U.S. 2000--2009





EFECTIVIDAD VACUNA ROTAVIRUS







Efectividad (RV5)

Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine in a Large Urban Population in the United States, Pediatrics 2010, Julie Bloom, *et al*

- Estudio caso-control de febrero a junio 2008 en Houston, Texas
- VE: RV5 fue 89% (95% CI: 70% 96%)
- VE contra hospitalización y visitas a sala urgencias
 - 1 dosis 69% (95% CI: 13%—89%)
 - 2 dosis 81% (95% CI: 13%–96%)



Efectividad (RV5)

Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut, USA.

Vaccine2010; Desai SN, Esposito DB, Shapiro ED, Dennehy PH, Vázquez M.

- Casos: niños de 8 semanas-3 años de edad, hospitalizados debido a RGE confirmados por laboratorio.
- Dos grupos de control:
 - (a) niños hospitalizados por causas distintas de RGE, emparejados con los casos por edad y tiempo de presentación
 - (b) los controles de la comunidad: niños no hospitalizados pareados por edad y la práctica médica a la que acudían.



Efectividad (RV5)

Desai, Vázquez, et al Vaccine. 2010

- Efectividad de la vacuna contra la hospitalización por RGE en niños que recibieron < 1 dosis de la vacuna fue del 94.3% (95% CI: 55.4% -99.3%, p = 0.006) utilizando los controles hospitalizados
- Efectividad de la vacuna contra la hospitalización por RGE en niños que recibieron < 1 dosis de la vacuna fue del 96.9% (95% CI: 59.4% -99.8%, p = 0.008) utilizando controles de la comunidad.

Efectividad (RV1)

Effectiveness of Monovalent and Pentavalent Rotavirus Vaccine Among Children in Two US States

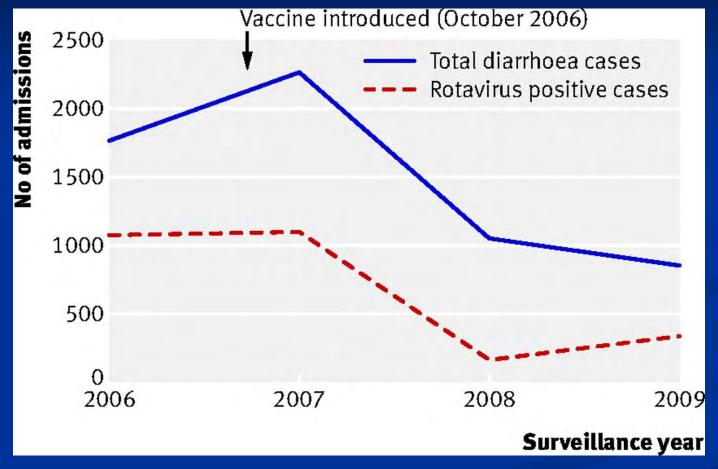
Margaret Cortese, Lilly Cheng Immergluck, Umesh Parashar y Marietta Vázquez

Material NO publicado, no distribuir

Efectividad

- Estudio caso-control, se inscribieron 174 rotavirus casos de rotavirus y 433 controles.
- Efectividad de la vacuna RV1 fue del 88% (95% IC 74, 94) y para RV5 fue del 91% (IC 73, 97) en niños de ≥ 8 meses.
- La efectividad de RV1 contra G2P[4] (heterotipica) fue alta (90%, IC 72, 97), así como contra G1P[8] (86%, IC 65, 95).
- Efectividad de la vacuna RV1 entre los niños de 12-23 meses fue alta (91%, IC 77, 97), sugiere que no hay disminución en la protección.
- RV1 y RV5 son muy eficaces contra la enfermedad grave por rotavirus.
- RV1 demostrado protección contra G2P [4], lo que indica la protección heterotipica se logra en un entorno de alta tasa de vacunacion como los Estados Unidos

Diarrhoea and rotavirus related admissions among children aged less than 5 years at seven hospitals in El Salvador, January to June 2006-9

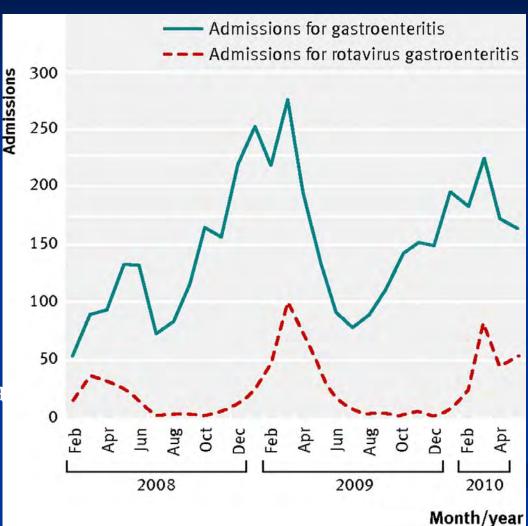


de Palma, O. et al. BMJ 2010;340:c2825



Fig 2 Number of admissions attributable to gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis (in according to protocol (ATP) enrolled cohort).

Efectividad de la vacuna contra el rotavirus en la prevención de hospitalización por gastroenteritis por rotavirus en niños pequeños en Bélgica estudio caso-control Agosto BMJ 2012; 345: e4752, Braeckman, et al



Braeckman T et al. BMJ 2012;345:bmj.e4752



Rotavirus vaccine benefits outweigh risk for intussusception in US infants

Desai R. Pediatr Infect Dis J. 2012

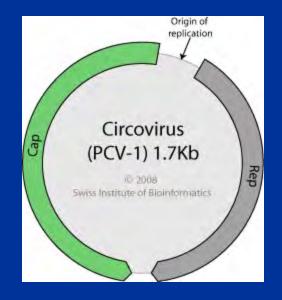
Los beneficios de la vacuna contra el rotavirus superan sustancialmente el riesgo de hospitalizaciones por invaginación intestinal asociados vacunación

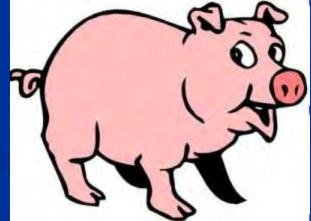
Beneficios vacuna contra el rotavirus mayores que el riesgo de invaginación intestinal en lactantes de Estados Unidos

- Asumiendo vacunación de los 4.3 millones de infantes en EEUU, la vacuna evitaría 14 muertes y 53,444 hospitalizaciones y cerca de 170.000 visitas a urgencias por rotavirus.
- Sin embargo, un exceso de 0.2 muertes, 45 hospitalizaciones y 13 visitas a urgencias pueden ocurrir como resultado de la invaginación
- La proporción beneficio-riesgo es 71:1 por muerte y 1,093:1 para hospitalizaciones

CONROVERSIAS







Controversias Rotavirus

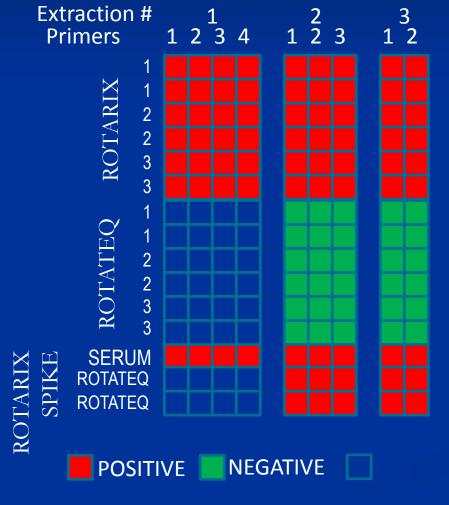
- Febrero 2010, GlaxoSmithKline (GSK) informó un investigador de la UCSF secuencias de ADN de PCV-1 en 2 lotes de Rotarix®
- GSK inicia ensayos para confirmar los resultados
- Las pruebas confirmaron la presencia de AND de PCV-1 en Rotarix en todas las etapas del proceso de producción
- 22 de marzo 2010, la FDA recomendó la suspensión temporal de Rotarix como medida de precaución. Pero luego re reanudo



Controversias Rotavirus

- Aunque las pruebas no encontraron secuencias de ADN de PCV1 en RotaTeq, se embarcó en pruebas RotaTeq
- La FDA notificó posteriormente por Merck que los estudios preliminares identificaron fragmentos de ADN de la especie porcina circovirus tipo 1 y tipo 2 (PCV1 y PCV2) en RotaTeq.
- Hasta la fecha ningún virus infeccioso se ha encontrado (probado en cultivos celulares)
- Estudios son en marcha

Rotarix contains PCV1 DNA



- Rotarix was consistently positive for PCV1 DNA
- Rotated was negative for PCV1 DNA (to limits of this assay's sensitivity)
- All assay controls (negatives, extraction controls, positives) yielded expected results
- These results are consistent with findings reported by GSK, Dr. Delwart

RV y lactancia

Adlhoch C. Pediatr Infect Dis J. 2012;

- 2 subestudios posteriores a la comercialización que se llevaron a cabo 2010 -2011 en Alemania para evaluar la eficacia de la vacuna contra el rotavirus.
- la lactancia materna y la asistencia a la guardería, se mostraron podían estar vinculadas a infecciones intercurrentes (breakthrough disease)
- "Sin embargo, más datos sobre la interferencia entre la lactancia materna y la vacunación contra el rotavirus SON NECESARIOS, sobretodo la exacta relación temporal exacta de los dos eventos que puedan conducir a fallos vacunales.





Muchas Gracias!



EXTRAS

Rotavirus Vaccine Storage and Handling

- Store at 36-46° F (2-8° C) and protect from light
- RV1 diluent may be stored at room temperature
- Do not freeze vaccines or diluent
- Administer RV5 as soon as possible after being removed from refrigeration
- RV1 should be administered within 24 hours of reconstitution

Rotavirus Vaccine

- ACIP recommends that providers not repeat the dose if the infant spits out or regurgitates the vaccine
- Any remaining doses should be administered on schedule
- Doses of rotavirus vaccine should be separated by at least 4 weeks.

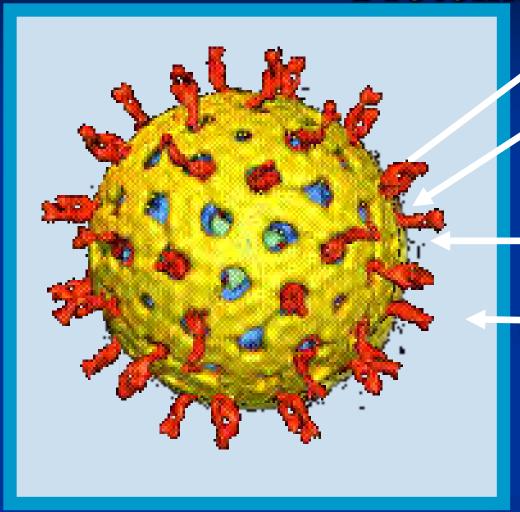
CDC Vaccines and Immunization Contact Information

■ Telephone 800.CDC.INFO

Email nipinfo@cdc.gov

Website www.cdc.gov/vaccines

Rotavirus Structure: Neutralization Proteins



Core

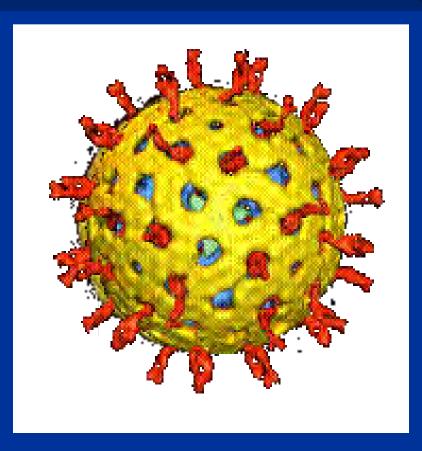
Inner capsid

Outer capsid:

•G surface protein (VP7)

P surface protein (VP4)

Rotavirus Serotype Classification



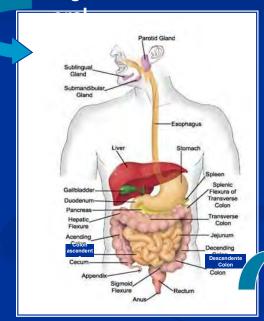
- G protein (VP7)
 determines G serotype¹
 - 11 have been identified in humans^{2,3}
- P protein (VP4)
 determines P serotype¹
 - 11 have been identified in humans²

¿Qué es la Gastroenteritis por Rotavirus?

RGE es una enfermedad potencialmente grave

- Principal causa de gastroenteritis aguda grave
- Altamente contagiosa, infectando casi todos a los 5 años de edad^{1,2}
- La gravedad de la infección por rotavirus varía desde la infección asintomática a gastroenteritis deshidratante severa, que puede ser mortal²
- Generalmente, los síntomas incluyen vómitos, fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa, que puede persistir de 3 a 9 días²
- Las infecciones múltiples son comunes en la infancia³





Replicación viral y shedding fecal

El rotavirus es predominantemente de transmisión fecal-oral⁴

^{1.} Parashar UD, et al. Morb MMWR Wkly Rep Mortal 2006; 55 (No. RR-12) :1-13.

^{2.} Rebelde MS, BS Ou. Farmacoterapia. 1999; 19:1279-1295.

^{3.} FR Velázquez, et al. N Engl J Med. 1996; 335:1022-1028.

^{4.} Anderson EJ, SG Weber. Lanceta. 2004; 4:91-99.

^{5.} De Anatomía del sistema digestivo. Disponible en http://www.med.miami.edu/medicine/x590.xml. Reproducido con permiso.

La gastroenteritis por Rotavirus: la carga estimada de la enfermedad en niños <5 años en EE.UU.



* 1 de cada 14 requieren ya sea una visita a emergencias o hospitalización por su edad de 5 años.

ED = servicio de urgencias

1. Parashar UD, JP Alexander, RI vidrio, destinada a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. *MMWR*. 2006; 55: (RR-12): 1-13. 2. Los datos disponibles a petición de Merck & Co., Inc., Servicios Profesionales-DAP, WP1-27, PO Box 4, West Point, PA 19486-0004. Por favor, especifique expediente 20652084 (1)-RTQ.

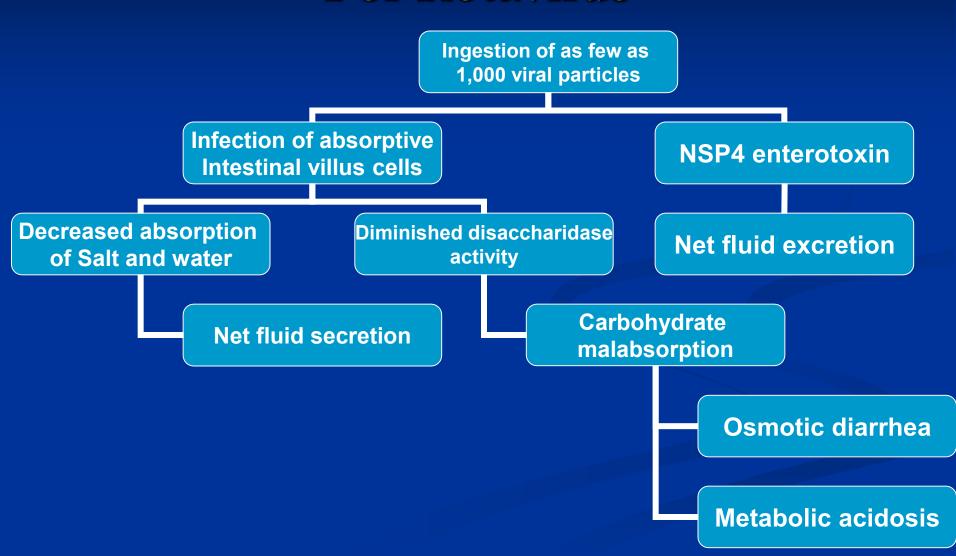
Epidemiología

- Tracto gastrointestinal humano
- Incubación corta <2 días (rango 1-7d).</p>
- Patrón temporal otoño e invierno en zonas templadas
- La transmisión fecal-oral
- Comunicabilidad: desde 2 d. antes a 10 d. después del comienzo de los síntomas

Características Clínicas Rotavirus

- El período de incubación de 1-3 días
- Las manifestaciones clínicas dependen de si se trata de la primera infección o reinfección
- Después de 3 meses de edad por lo general es más severa la infección
- Puede ser asintomática o producir diarrea severa, deshidratación con fiebre y vómitos
- Los síntomas gastrointestinales generalmente mejoran de 3 a 7 días

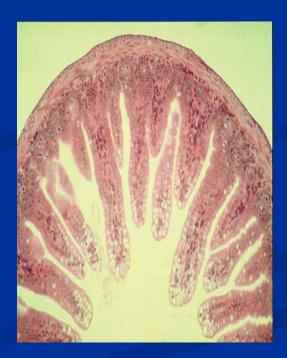
Fisiopatología de la Gastroenteritis Por Rotavirus



Consideraciones Inmunológicas

Por qué se vacuna contra el rotavirus, se administra por vía oral?

- Adquisición ruta oral
- •Replicación en el epitelio del intestino delgado
- •Replicación fuera del intestino son poco frecuentes -- viremia
- La infección produce una diarrea isotónica



¿Por qué vacunar contra el rotavirus a los bebés pequeños?

Mayor carga de enfermedad

