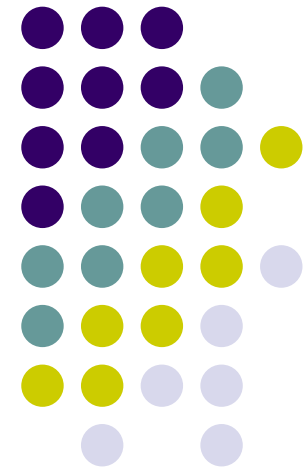


VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS





Diapositiva resumen

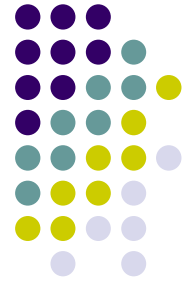
- Importancia de la enfermedad. Magnitud del problema

- Agente etiológico
- Clínica
- Epidemiología en el mundo y en España

- Vacunas

- Desarrollo de las vacunas
- Vacunas y la invaginación
- Vacunas en estudio

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



- Los rotavirus son el **principal agente productor de diarrea grave infantil** a escala mundial e infecta a todos los niños < 5 años.
- En **países industrializados** la enfermedad se traduce en una gran morbilidad, con alto coste sanitario y social
- En los **países en vías de desarrollo** es una de las principales causas de mortalidad infantil.

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



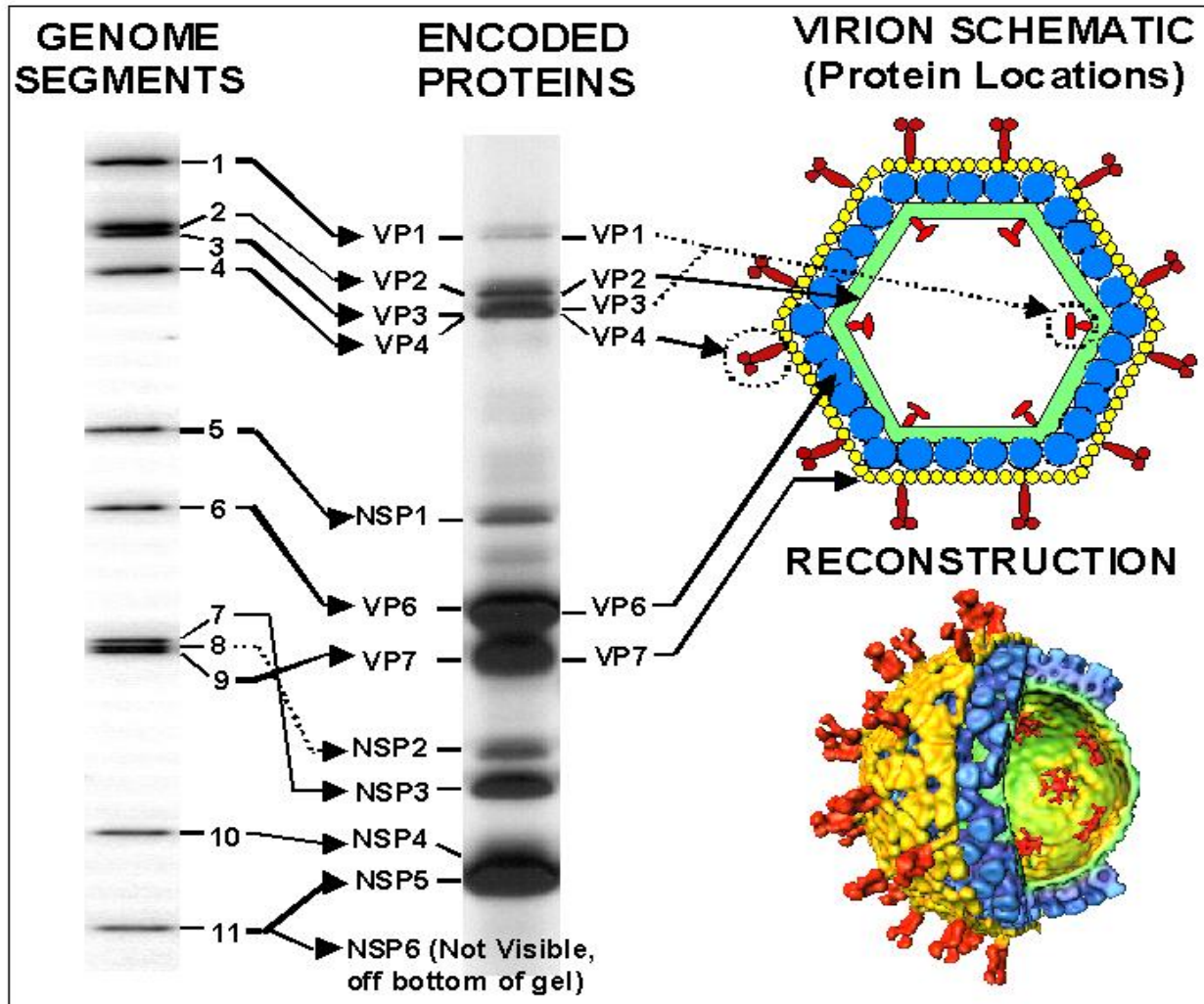
Agente Etiológico: ROTAVIRUS

- Microscopía Electrónica: rueda con espículas cortas (*rota*)
- Familia *Reoviridae*, ARN doble cadena y **genoma segmentado**, encapsulado en una triple cápsula proteica.
 - Cápside externa: proteínas **VP7 y VP4** (antígenos virales)
 - Cápside intermedia: proteína VP6 (infectividad viral)
 - Cápside interna: proteína VP2

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Agente Etiológico: ROTAVIRUS



Clasificación en grupos: VP6

Clasificación en serotipos: VP4:serotipos G
VP7:serotipos P

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Agente Etiológico: ROTAVIRUS

Serogrupos: A a la G

{ A, B, C- Humanos y Animales
D, E, F y G- Animales

- Grupo A: Diarrea grave en infancia
- Grupo B: Brotes epidémicos de diarrea grave en adultos en sudeste Asiático
- Grupo C: Diarrea aguda esporádica infantil en EEUU, Japón, Gran Bretaña y recientemente en España

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Agente Etiológico: ROTAVIRUS

- Serotipos {
 - 14 serotipos G (VP7), 10 de ellos detectados en Humanos.
 - 14 serotipos P (VP4), detectados en humanos 9.
- Los genes codificantes de VP7 y VP4 se segregan independientemente. Es posible multitud de asociaciones que determinan diferentes serotipos
- Las combinaciones más frecuentes en rotavirus humanos son G1,2,3 y 4 con el serotipo P1A; y el G2 con el P1B.
- En los últimos años han emergido tipos antes infrecuentes G9, cepas G9 P8, y G9 P6.

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Clínica de la enfermedad

- Puede causar desde una infección subclínica hasta cuadro grave por gastroenteritis aguda.
- En el periodo neonatal frecuentemente la infección es leve
- Mas frecuente entre 6 y 24 meses
- Síntomas: fiebre, vómitos, diarrea, dolor abdominal (agudos)
- Periodo de incubación 24-72 horas
- Según criterios clínicos no se diferencia de otros patógenos, aunque por la deshidratación suelen requerir hospitalización.
- Principal causa de **diarrea nosocomial** en la infancia (alta contaminación ambiental)

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Epidemiología

Transmisión y Distribución estacional

- Feco-oral, máxima eliminación al 2-5 días siguientes a la diarrea, alta supervivencia en el medio, provoca infecciones asintomáticas.
- Diseminación por manos ,objetos y superficies
- Factores climáticos:
 - Distribución entre otoño a primavera
 - Climas tropicales: todo el año (hacinamiento y supervivencia virus)
 - Climas templados: en meses fríos, excepción de brotes en verano

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Epidemiología

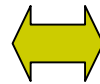
Impacto de la enfermedad: Morbilidad y Mortalidad

ESCALA MUNDIAL

Por año:

Niños menores de 5 a

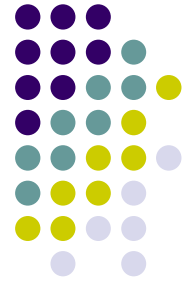
- 111 millones de episodios: cuidados domiciliarios
- 25 millones consultas médicas
- 2 millones de hospitalizaciones
- 440.000 fallecimientos



- Todos niños: un episodio de diarrea
- 1 de cada 5 niños: consulta médica
- 1 de cada 65 niños: hospitalización
- 1 de cada 293: fallece

Según estudios epidemiológicos realizados 1985 y 2000

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Epidemiología

Impacto de la enfermedad: Morbilidad y Mortalidad

PAISES EN VIAS DE DESARROLLO

- Incidencia 0,1-0,3 episodios/niño/año en primeros 5 años (estudios de cohorte)
- En la década de los 90 la proporción de hospitalizados por diarrea atribuible a este virus fue del 22-25% (infraestimado, Latinoamérica :31-38%).
- El impacto de la enfermedad se traduce en alta **Mortalidad**: el 82% del total de fallecimientos debidos a rotavirus

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



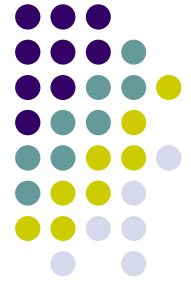
Epidemiología

Impacto de la enfermedad: Morbilidad y Mortalidad

PAISES DESARROLLADOS

- Amplia distribución: detección de AC serícos específicos en más del 90% de los niños a los 3 años
- Incidencia anual media es 4,45 ingresos por 1000 niños menores de 5 años.
- Proporción de diarrea atribuible a este virus: 35-50% en niños hospitalizados.
- La enfermedad tiene baja mortalidad pero alta **Morbilidad.**

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD



Epidemiología

Impacto de la enfermedad: Morbilidad y Mortalidad

ESPAÑA

- Estudios (SIM y CMBD):
 - **1994: 25%** de las hospitalizaciones por GE en niños menores de 5 años.
 - **1999-2000: 14%** de las hospitalizaciones por GE
- 90% virus aislados en las GEA víricas.
- Proporción a nivel hospitalario pediátrica por GE: 2- 46%.

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD

Incidencia de rotavirus en gastroenteritis en estudios españoles

REFERENCIA	LOCALIDAD	AÑOS	PROCEDENCIA	EDAD	CASOS TOTALES	ROTAVIRUS %
Sierra et al	Madrid	1981	Hospitalizados	<3 años	87	46
Latorre et al	Barcelona	1981-1982	ND	<16 años	1235	27
Velasco et al	Madrid	1980-1983	ND		6970	21
Mirellis et al	Barcelona	1983	ND		648	28
Cahuana et al	Barcelona	1983	Hospitalizados	< 6 años	408	21
Rguez Murcia et al	San Sebastián	1983-1985	ND	< 3 años	1724	32
Hostalot et al	Barcelona	1987-1990	Hospitalizados	< 2 años	245	22
Reina et al	Palma de Mallorca	1990-1992	Hospitalizados	< 14 años	3905	9
Ricos et al	Barcelona	1992-1993	Urgencias	<1 año 1-3 3-14 años	81; 200; 84	16; 11; 2
Rguez Cervilla et al	Santiago	1994	Hospitalizados	< 2 años	115	42
Prats et al	Barcelona	1992-1995	ND	< 2 años	3070	14
Treviño et al	Santiago	1997	Urgencias	< 5 años	309	14
Román et al	Madrid	1996-1997	Urgencias	< 4 años	822	25
Alcalde et al	Valladolid	1987-2000	Hospitalizados	< 14 años	2613	23

VACUNAS

Desarrollo de las vacunas



- Inicio de los estudios en **1982**.
- Objetivo: reproducir la enfermedad natural con **administración oral** del virus vivo atenuado y prevenir la enfermedad grave y la mortalidad por posteriores infecciones.
- Via oral: complicaciones por interacciones con otras vacunas y con lactancia materna.
- Parámetro de respuesta: disminución de la incidencia de gastroenteritis por rotavirus.

VACUNAS



Desarrollo de las vacunas

VACUNAS	RESULTADOS
Cepa monovalentes bovina atenuada oral (RIT 4237)	Buenos resultados en Finlandia. Escasa respuesta en países en vías de desarrollo.
Cepa monovalente de mono <i>rhesus</i> y humana (M37) atenuada	Variabilidad en resultados por falta de protección específica.

↓ **COINFECCIÓN DE CULTIVOS CELULARES**

VACUNAS	SEROTIPOS	RESULTADOS	LABORATORIO	NOMBRE	PAUTA
Rotavirus reasortantes <i>rhesus</i>-humano tetravalente	G1 G2 G3 G4	Finlandia, EEUU, Venezuela 70-90% disminución de la infección	Wyeth-Lederle	RotaShield (1998)	2-4-6 m

VACUNAS



RotaShield e invaginación

- Los **estudios de vigilancia** estimaron riesgo de invaginación de 1/2500 a 3000 niños vacunados.
 - Posteriormente se vio que era menor: 1/4700 a 1/9500 y que aumentaba la incidencia en 20 veces entre los días 3 y 14 siguientes a la administración.
 - Riesgo según la edad: que implicaría no iniciar la vacunación más allá de los 3 meses
- Niños no vacunados: mayor incidencia de invaginación a 4-9 meses
 - Niños vacunados: 80% de las invaginaciones se dio en aquellos cuya administración de la primera dosis fue a partir de los 3 meses.

VACUNAS

RotaShield e invaginación



- Actualmente se reconoce la invaginación como ef. adverso infrecuente (1/11000). → Necesarios estudios futuros de seguridad de gran magnitud
- Otros ef. adversos: diarrea, sg en heces, dolor abdominal, deshidratación, fiebre.
- Asociación entre la infección natural y la invaginación discutida. 3-40% de heces de niños con invaginación presentaron rotavirus

VACUNAS



Vacunas en estudio

TIPO DE VACUNA	LABORATORIO	COMPOSICIÓN	FASE DE DESARROLLO
Recombinantes			
Rotavirus humano- simio	Wyeth Ayerst RotaShield	Tetravalente humano- simio G1-G4	Comercializada en EEUU desde 1998, suspendida en 1999
Rotavirus humano-bovino (pentavalente)	Merk Rotateq	G1*WC3 G2*WC3 G3*WC3 G4*WC3 P1A(8)*WC3	Fase III
Rotavirus humano-bovino (cuadrivalente)	NIH (EEUU)	G1*UK G2*UK G3*UK G4*UK	Fase II
Monovalentes			
Rotavirus humano RIX 4414	GlaxoSmithKline Rotarix	G1 P1A (8)	Comercializada en Mexico, Republica Dominicana y Kuwait. Estudios en Fase II en otros paises
R neonatales 116 E (India) 1321 (India) RV3 (Australia)	Bharat Biotech Bharat Biotech Universidad de Melbourne	G9 P(11) G10 P(11) G3 P(6)	Fase I Fase I Fase II
Rotavirus de Cordero LLR	Lanzhou Institute of Biomedical Products	G10 P(12)	Comercializada en China desde 2000

VACUNAS

Estudios de eficacia y seguridad :
"New England Journal Medicine"



ROTATEQ:

- Desarrollado por los laboratorios Merk and co
- Sobre una población de más de 60000 lactantes
- 11 países de Latinoamérica y en Finlandia.
- El grupo intervención recibió tres dosis orales a 2, 4 y 6 meses, el grupo control placebo a la misma edad.

VACUNAS

Estudios de eficacia y seguridad :
"New England Journal Medicine"



ROTATEQ:

Resultados:

- No diferencias en tasas de invaginación entre los niños vacunados y grupo placebo
- Eficacia del 98% frente a gastroenteritis grave por este virus y del 74% de gastroenteritis por este virus independientemente su gravedad.
- Y redujo la tasa combinada de hospitalización o visita a urgencias debido a infección por rotavirus en un 94,5%

VACUNAS

Estudios de eficacia y seguridad :
"New England Journal Medicine"



ROTARIX:

- Investigadores de la Universidad de Chile (GSK)
- Sobre una población de más de 60.000 lactantes
- 11 países de Latinoamérica y en Finlandia.
- Un grupo recibió dos dosis orales a 2 y 4 meses, el grupo control placebo a la misma edad.

VACUNAS

Estudios de eficacia y seguridad :
"New England Journal Medicine"



ROTARIX:

Resultados:

- No diferencias en tasas de invaginación en 100 días de seguimiento
- La vacuna redujo la tasa de infección grave por rotavirus en un 84,7%, en 20.000 niños seguidos hasta el año de edad.
- Redujo la necesidad de ingreso hospitalario en un 42% durante los primeros 100 días.

VACUNAS

Futuras vacunas



- Búsqueda de mayor efectividad sobretodo en países en vías de desarrollo
- Modificaciones: encapsulación de partículas víricas o el uso de otras vías de administración como intranasal
- Vacunas de tercera generación: partículas de ARN viral con antígenos mayores del rotavirus y vacunas de ADN plasmídicos codificantes de partículas víricas específicas.
- Costosa producción: difícil considerarlas para países en vías de desarrollo.

VACUNAS

Discusiones y Conclusión



- La suspensión de la primera vacuna del rotavirus en 1999 hace que el camino hacia la obtención de una vacuna sea más lento pero seguro y eficaz.
- Puso manifiesto la importancia de la misma y de esta enfermedad en la infancia.
- La valoración de un **programa de vacunación** implicaría el establecimiento de un **sistema de vigilancia** del rotavirus: la carga real de la enfermedad y seguridad y eficacia de la misma

VACUNAS

Discusiones y Conclusión



- El mayor impacto de la vacunación se dará en los **países en vías de desarrollo** donde el primer objetivo es evitar la prevención de muertes.
- En los **países desarrollados** el objetivo es la prevención de la enfermedad grave y de los costes médicos y sociales asociados