

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Vacunación frente a **ROTAVIRUS**

Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

6 de Marzo de 2008



AEP



Sociedad Española de Urgencias de Pediatría



Documento
ROTAVIRUS

Vacunación frente a
ROTAVIRUS

Documento de Consenso
de las **Sociedades Científicas**

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

- **DR. Díez Domingo, Javier**
DIRECTOR ÁREA DE VACUNAS
C. SUPERIOR DE INVEST. SALUD PÚBLICA (CSISP). VALENCIA
- **DR. Baquero Artigao, Fernando**
UNIDAD DE PEDIATRÍA
HOSPITAL LA PAZ. MADRID
- **DR. DEL CASTILLO MARTÍN, Fernando**
JEFE DE SERVICIO PEDIATRÍA
HOSPITAL LA PAZ. MADRID
- **DRA. GARCÉS SÁNCHEZ, MARÍA**
PEDIATRA ATENCIÓN PRIMARIA
CENTRO DE SALUD GUILLÉN DE CASTRO. VALENCIA
- **DR. GARCÍA GARCÍA, JUAN JOSÉ**
SERVICIO URGENCIAS PEDIÁTRICAS
HOSPITAL SAN JUAN DE DEU. BARCELONA
- **DR. GIMÉNEZ SÁNCHEZ, FRANCISCO**
UNIDAD DE PEDIATRÍA
CLÍNICA MEDITERRÁNEO. ALMERÍA
- **DR. MARTINÓN TORRES, FEDERICO**
SERVICIO URGENCIAS PEDIÁTRICAS
COMPL. HOSP.UNIV. SANTIAGO. SANTIAGO
- **DR. REY DÍAZ-RUBIO, ENRIQUE**
UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS. MADRID
- **DRA. WILHELMI DE CAL, ISABEL**
JEFE DE MICROBIOLOGÍA
HOSPITAL SEVERO OCHOA. MADRID

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

1	INTRODUCCIÓN	07
2	INFECCIÓN POR ROTAVIRUS	09
	2.1. AGENTE ETIOLÓGICO	09
	2.2. RESPUESTA INMUNE	10
	2.3. EPIDEMIOLOGÍA	11
	2.4. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	13
	2.5. PREVENCIÓN	14
3	VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS	17
	3.1. ANTECEDENTES	17
	3.2. VACUNA PENTAVALENTE REAGRUPADA HUMANO-BOVINA	18
	3.3. VACUNA MONOVALENTE DE ORIGEN HUMANO	22
4	ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS	27
	4.1. PAUTA DE VACUNACIÓN	27
	4.2. COMPATIBILIDAD CON OTRAS VACUNAS	27
	4.3. CONTRAINDICACIONES	28
	4.4. PRECAUCIONES	28
	4.5. VACUNACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES	28
5	VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS EN ESPAÑA	33
	5.1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL	33
	5.2. RECOMENDACIÓN	33
	5.3. FINANCIACIÓN PÚBLICA	35
	5.4. PAPEL DEL PEDIATRA	36
6	PUNTOS CLAVE Y CONCLUSIONES	39
7	BIBLIOGRAFÍA	43

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

Desde que se describieron por primera vez en 1973 por *Bishop et al.*¹, se ha constatado que los rotavirus son la causa más frecuente de gastroenteritis aguda infantil en niños menores de 5 años de todo el mundo. Se ha estimado que cada año se producen en el mundo 114 millones de episodios de diarrea y más de 600.000 muertes, ocurriendo la mayoría de ellas en los países en vías de desarrollo². Por otra parte, los rotavirus son responsables de 24 millones de consultas y del 25 al 55% de los ingresos hospitalarios por diarrea^{2,3}. Dada la diversidad genética que este virus presenta, es necesario establecer sistemas de vigilancia epidemiológica que permitan conocer los serotipos circulantes en los diferentes países y regiones antes y después del comienzo de la vacunación frente a este virus.

El presente documento establece unas recomendaciones prácticas consensuadas de vacunación frente a rotavirus en España y resume el estado de conocimiento actual sobre la enfermedad de rotavirus y su prevención mediante vacunación.

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

■ 2.1 AGENTE ETIOLÓGICO

Los rotavirus constituyen un género dentro de la familia *Reoviridae* y se caracterizan por ser virus no envueltos de 70 nm de diámetro y por contener un genoma segmentado compuesto por 11 segmentos de ARN bicatenario. Cada segmento expresa una proteína, salvo el 11 que expresa dos de ellas, dando lugar a 6 proteínas estructurales (VP1-VP4, VP6, VP7) y 6 no estructurales (NSP1-NSP6). La naturaleza del genoma facilita el intercambio de fragmentos de material genético. Así, la coinfección celular con cepas diferentes de rotavirus puede dar lugar a virus "reagrupados" con mezcla de material genético de ambas cepas, capacidad que se ha utilizado en el desarrollo de vacunas⁴. La cápside viral está formada por tres capas proteicas concéntricas que envuelven al genoma; durante el proceso de infección se forma una partícula subviral de doble cubierta, transcripcionalmente activa (PDC) que actúa liberando mensajeros circulares que funcionan con más eficacia y rapidez que los propios de la célula infectada. Esta propiedad y las estrictas condiciones que el virus tiene que superar durante todo su procesamiento hacen que, aunque sea un virus con gran capacidad de mutación, su variabilidad se vea limitada. La cubierta externa está formada por la glicoproteína estructural VP7 y la hemaglutinina VP4, la cual, debido a la tripsina, se divide en las subunidades proteicas VP5 y VP8 durante el importante proceso de penetración celular⁵. Las proteínas VP4 y VP7 definen los serotipos G y P de rotavirus y se consideran cruciales en el desarrollo de las vacunas, ya que inducen, de forma independiente, la formación de anticuerpos neutralizantes implicados en la protección. La cubierta media de la cápside está formada por la proteína VP6 en la que se basa la clasificación

en grupos y subgrupos. En la actualidad existen 7 grupos denominados A-G y dos subgrupos I y II. Los grupos A, B y C son los que producen infección en el hombre. La capa más interna o core está formada por las proteínas VP2, VP3 y VP5 que incluyen directamente al material genético^{6,7}. Las diferencias antigénicas de la proteína VP7 determinan los serotipos G de los que actualmente se reconocen 14 (G1-G14), encontrándose una concordancia absoluta entre serotipos y genotipos que son, por tanto, superponibles. Las diferencias antigénicas de la proteína VP4 determina los serotipos P de los que en la actualidad se reconocen 14 (los serotipos P1, P2 y P5 se dividen a su vez en P1A, P1B, P2A, P2B, P5A Y P5B) y 22 genotipos P que se representan entre corchetes P[1]-P[22] para diferenciarlos de los serotipos caracterizados por técnicas de neutralización. Las cepas se designan con el serotipo y genotipo P, seguido del serotipo G, por ejemplo P1A[8]G4⁸. Aunque los serotipos G y P son independientes, existen asociaciones que se repiten con mayor frecuencia como son G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8]⁹. Desde la mayor aplicación de los métodos moleculares se han encontrado otros serotipos circulantes como G5 y G8 y el serotipo G9 que se ha hecho emergente en muchos países, llegando incluso a ser el serotipo predominante en algunos de ellos, incluyendo España^{10,11,12}.

■ 2.2 RESPUESTA INMUNE

El mecanismo de la respuesta inmune frente a la infección por rotavirus no se conoce completamente. En estudios de cohortes sobre la historia natural de rotavirus en diversos países se demuestra que tras la primera infección sintomática o asintomática, se produce una protección parcial, reduciéndose la gravedad de la infección con los

sucesivos episodios. Así, según estos estudios, la protección frente a una diarrea por rotavirus es del 77% tras el primer episodio, del 83% tras el segundo y próxima al 100% tras el tercero^{13,14}. Estos hallazgos permiten esperar que la administración de las vacunas orales de rotavirus vivos atenuados pueda reproducir la historia natural de la infección¹⁵. En cuanto a los mecanismos de la inmunidad frente a rotavirus, parece que la respuesta inmune local intestinal es probablemente el mecanismo más importante de protección, pero es difícil medir y su duración es corta. Por ello, la medida de los anticuerpos séricos IgA, que reflejan los niveles de IgA local, parece ser el mejor marcador de protección frente a rotavirus, y se utiliza para la valoración de la eficacia de las vacunas¹⁶. En diversos estudios se demuestra que tras la primera infección natural se produce, además de una respuesta inmune homotípica, cierto grado de protección frente a infecciones sucesivas graves por otros serotipos, lo que demuestra la presencia también de protección heterotípica¹⁶.

■ 2.3 EPIDEMIOLOGÍA

2.3.1 EPIDEMIOLOGÍA GENERAL

Los rotavirus son la principal causa de la diarrea grave en niños menores de 5 años, siendo causa del 15-35% de los casos de diarrea comunitaria y del 25-55% de los niños hospitalizados con diarrea¹⁵. Cada año se producen más de 600.000 muertes por infección por rotavirus, lo que representa alrededor del 5% de las muertes en menores de 5 años¹⁷. Se ha estimado que en países industrializados, incluyendo Europa, EE.UU., Japón y Australia, se producen cada año más de 220.000 hospitalizaciones y 1,7 millones de consultas atribuibles a este virus¹⁸. Diversos estudios europeos señalan al rotavirus como responsable del 20 al 60% de los casos de gastroenteritis que requieren hospitalización¹⁹ y en EE.UU. se ha estimado que 1 de cada 73 niños requerirá hospitalización

por diarrea por rotavirus A en los primeros 5 años de vida²⁰. Este virus es también una causa importante de infección nosocomial en la infancia. En diversos estudios europeos se ha encontrado que rotavirus es el responsable del 31-87% de los casos de diarrea nosocomial²¹.

2.3.2 EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA

En España, al igual que en otros países industrializados, los datos sobre la incidencia de la infección por rotavirus y la repercusión de la enfermedad son limitados. En estudios realizados en Guipúzcoa se estimó una incidencia anual de hospitalización de 3,11/1.000 menores de 5 años y una incidencia de gastroenteritis por rotavirus de 21,7 por 1.000 menores de 4 años^{22,23}. En un estudio prospectivo realizado en Madrid se observó que 17/1.000 menores de 4 años necesitaron atención hospitalaria por gastroenteritis por rotavirus y 2,6/1.000 precisaron ingreso en el hospital²⁴. Así mismo, en un estudio reciente en Valencia se ha encontrado una incidencia de gastroenteritis por rotavirus de 15/1.000 menores de 5 años atendidos en siete Centros de Atención Primaria²⁵. Otras publicaciones basadas en los sistemas de registro nacional estiman que 1 de cada 80 niños²⁶ ó 1 de cada 200²⁷ serán hospitalizados por diarrea por rotavirus antes de los 5 años. En cuanto a la distribución estacional y por edades se confirma en nuestro medio el predominio de la enfermedad en los meses de invierno y en la edad entre 6 y 24 meses^{10,23,25}. Existen pocos estudios en España sobre la incidencia real de diarrea nosocomial por rotavirus. En un estudio prospectivo realizado en nuestro medio en una unidad de lactantes se ha descrito una incidencia de infección nosocomial de 5 casos por cada 100 ingresados²⁸.

▣ 2.4 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La infección por rotavirus puede ser desde asintomática hasta producir un cuadro grave de gastroenteritis con fiebre, deshidratación y shock que puede llevar a la muerte. El periodo de incubación oscila entre uno y tres días y los síntomas más frecuentes son vómitos, diarrea, fiebre y dolor abdominal. El cuadro se resuelve generalmente entre tres y siete días. En el periodo neonatal la infección suele ser leve o asintomática, ocurriendo la mayoría de los casos entre los seis y 24 meses de edad. Clínicamente es difícil distinguir la diarrea producida por rotavirus de la causada por otros microorganismos. Sin embargo, en el caso de rotavirus la enfermedad se asocia con mayor frecuencia a gravedad, deshidratación y necesidad de hospitalización. El tratamiento de la enfermedad es sintomático y está dirigido fundamentalmente a prevenir la deshidratación^{6,8,15}. Se han descrito casos de infección extraintestinal por rotavirus y recientemente se ha demostrado la presencia de antigenemia y viremia, aunque no está del todo clara la significación clínica de estos hallazgos^{15,29}. En la actualidad las técnicas de diagnóstico microbiológico de rotavirus del grupo A se basan en la detección de antígeno en heces por métodos rápidos comerciales de enzimoimmunoensayo (ELISA) o métodos de inmunocromatografía que muestran en la actualidad unas cifras de sensibilidad y especificidad por encima del 90%^{30,31}. Los métodos de biología molecular se utilizan actualmente en laboratorios de referencia y son los métodos de elección para la detección de rotavirus diferentes al grupo A, así como para la determinación de los genotipos de rotavirus.

■ 2.5 PREVENCIÓN

2.5.1 MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN

La instauración precoz del aporte de líquidos es muy importante para corregir el déficit hídrico y combatir las pérdidas debidas a los vómitos y la diarrea³². La interrupción de la transmisión de la infección es un aspecto primordial, sobre todo en hospitales y centros de cuidados de niños pequeños. Para ello es necesario reforzar las medidas higiénicas y realizar la limpieza de las superficies con desinfectantes adecuados, aunque estas medidas con frecuencia son insuficientes^{6,19}.

2.5.2 JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNACIÓN

La vacunación frente a rotavirus constituye hoy día la mejor estrategia en la prevención de la infección ya que, aunque en las pasadas 2 décadas ha disminuido la mortalidad, no se han producido sin embargo cambios apreciables en la incidencia de diarrea causada por este virus¹⁷. Esto indica que las mejoras en las medidas higiénicas tienen poco efecto en la transmisión de la enfermedad y, la amplia disponibilidad de soluciones de rehidratación oral no ha disminuido la morbilidad ni las tasas de hospitalización. La vacunación en edad temprana dirigida a reproducir la historia natural de la infección podría evitar la aparición de gastroenteritis aguda grave por rotavirus, así como la necesidad de ingreso hospitalario y la morbi-mortalidad por este motivo, reducir los costes económicos directos e indirectos generados por la enfermedad, y prevenir el impacto emocional que la enfermedad supone para el niño y sus familias.

2

INFECCIÓN POR ROTAVIRUS

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

■ 3.1. ANTECEDENTES

Desde que *Vesikari y cols.* realizaron en 1983 el primer ensayo con una vacuna oral frente a rotavirus empleando una cepa bovina (RIT 4237), se sucedieron diferentes intentos en la vacunación antirrotavirus que se desarrollaron a partir de cepas de origen animal bovinas y de simios. Las vacunas incluían inicialmente una sola cepa -monovalentes- y posteriormente multivalentes (mediante reagrupamiento), con resultados desiguales, hasta que se obtuvo una vacuna tetravalente mono rhesus-humana desarrollada por Wyeth-Lederle; fue incluida en el calendario vacunal americano en el año 1998, con una pauta de tres dosis (2-4-6 meses)^{33,34,35,36,37}. Sin embargo, se retiró a los pocos meses al detectar un aumento de casos de invaginación intestinal relacionado con su uso (estimado en 1 caso por cada 10.000 dosis de vacuna): se estimó que entre los tres y los 14 días posteriores a la primera y a la segunda dosis, el riesgo de invaginación intestinal se elevaba más de 20 y de cinco veces, respectivamente, por encima del de la población general^{38,39,40}. Estudios posteriores sobre esta asociación concluían que la relación vacuna-invaginación era muy dependiente de la edad del niño en el momento de la vacunación, ya que el riesgo era más elevado en los niños vacunados después de los 3 meses de edad^{41,42}. En cualquier caso, la Organización Mundial de la Salud estableció que cualquier intento posterior de desarrollo comercial de una vacuna antirrotavirus, debería excluir su relación con la invaginación intestinal antes de ser licenciada, una dificultad importante dada la baja incidencia de esta patología en la población sana⁴³. Sólo dos vacunas hasta la fecha han superado este requisito, una vacuna pentavalente reagrupada humano bovina (RotaTeq®, Sanofi MSD)^{44,45} y una vacuna monovalente humana (Rotarix®, GlaxoSmithKline)^{46,47}.

■ 3.2. VACUNA PENTAVALENTE REAGRUPADA HUMANO-BOVINA

RotaTeq® ha sido desarrollada por MSD, fue aprobada por la FDA en febrero de 2006 e incluida posteriormente en el calendario vacunal americano⁴⁸. La vacuna se administra por vía oral, en un régimen de tres dosis, debiendo finalizar la vacunación antes de la semana 26 de vida.

3.2.1. COMPOSICIÓN

Vacuna viva oral que contiene cinco rotavirus reagrupados desarrollados a partir de cepas de rotavirus de origen humano y la cepa bovina Wistar Calf 3 (G6P7[5])⁴⁹. Cuatro de los rotavirus reagrupados expresan las proteínas de la cápside externa procedentes de la cepa humana original (G1,G2,G3,o G4) y la proteína de fijación procedente de la cepa bovina original (P7[5])^{50,51}. El quinto expresa la proteína de fijación humana P1A[8] y la proteína de cápside externa G6 procedente de la cepa bovina^{50,51}.

3.2.2. EFICACIA

RotaTeq® ha sido evaluada en ensayos clínicos de fase II y III, incluyendo un ensayo a gran escala con 70.000 lactantes de 11 países (Estudio REST, en Italia, Alemania, Finlandia, Suecia, Bélgica, EE.UU., Costa Rica, Méjico, Guatemala, Jamaica y Taiwán), lo que supone un total de 72.324 lactantes estudiados. La eficacia e impacto sanitario de la vacuna se resume en la tabla 1. La estimación de la gravedad del episodio de gastroenteritis se realiza en función de una escala de 24 puntos (escala de Clark) basada, entre otros, en la intensidad, gravedad y duración de la fiebre, vómitos y diarrea^{44,45,48,52,53,54}.

3

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

Tabla 1. Eficacia protectora de la vacuna RotaTeq® y su impacto sobre el sistema sanitario y social

Rotateq®	FASE II		FASE III	
	Clark ⁸²	Vesikari ⁸³	Block ⁵²	Vesikari ⁴⁴
GEA RV	75% (50-88)	74 % (38-91)	72.5% (51-85)	74% (67-80)
GEA RV GRAVE*	100 (44-100)	100 (35-100)	100 (13-100)	98 (88-100)
DISMINUCIÓN CONSULTAS MÉDICAS				86 (74-93)
DISMINUCIÓN CONSULTAS URGENCIAS GEA RV				94 (89-97)
DISMINUCIÓN HOSPITALIZACIÓN GEA RV				96 (91-98)
DISMINUCIÓN HOSPITALIZACIÓN CUALQUIER GEA				59 (56-65)
DÍAS LABORABLES PERDIDOS				86 (79-81)
*Puntuación según la escala de Clark.				

Los datos de disminución de los índices sanitarios (consultas médicas, consultas urgencias, hospitalizaciones, etc.) son a dos años.

La eficacia clínica global de RotaTeq® frente a la gastroenteritis aguda grave por todos los rotavirus es del 98% al 100% (IC95%: 88-100% y 13-100% respectivamente)⁵⁵; la eficacia en la disminución del número de hospitalizaciones es del 96% (IC95%: 91-98%).

En la segunda estación de rotavirus tras la vacunación la eficacia de RotaTeq® fue del 88% (IC95%: 49-99%) frente a la gastroenteritis aguda grave por rotavirus y del 63% (IC95%: 44-75%) frente a la gastroenteritis aguda por rotavirus de cualquier gravedad^{45,48,52}.

La eficacia por genotipos en cuanto a la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias fue del 96,1% (IC95%=91,6-97,1) para G1, del 87,6% (IC95%=<0-98,5%) para G2, del 93,4% (IC95%=49,4-99,1%) para G3, del 89,1% (IC95%=52-97,5%) para G4 y del 100% (IC95%=67,4-100) para G9P[8]^{44,45,48}.

En el Estudio REST, RotaTeq® se administró a aproximadamente 1.000 niños que habían nacido a una edad gestacional de 25 a 36 semanas. La eficacia de RotaTeq® fue equiparable entre este subconjunto de niños y los niños nacidos a término^{45,48,56}.

3.2.3. SEGURIDAD

En los distintos ensayos en fase I y II la vacuna se mostró bien tolerada sin apenas diferencias entre los grupos de vacunados y placebo en la incidencia de fiebre, diarrea, vómitos, irritabilidad, o pérdida de apetito en los 15 días posteriores a la administración de cualquier dosis de la vacuna^{44,55}. Para eliminar cualquier duda sobre su posible implicación en casos de invaginación intestinal se llevó a cabo un ensayo clínico en 11 países en EE.UU., Europa, Asia y Latinoamérica, en el que se incluyeron 72.324 niños. No se pudo demostrar asociación causal alguna al obtenerse como resultado 6 casos de invaginación en el grupo de los vacunados y 5 en el grupo control tras un periodo de seguimiento de 42 días, por lo que se concluyó que no hay tendencia a presentar mayor invaginación intestinal

3

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

en el grupo de vacunados tras ninguna de las dosis (IC95% para el riesgo relativo: 0,4-6,4%), ni durante el primer año de vida (Figura 1).

Tras un año de seguimiento postcomercialización de la vacuna RotaTeq® en los EE.UU., y con un sistema de declaración pasiva de los efectos adversos, se han declarado un menor número de casos de invaginación intestinal de los esperados por la incidencia basal de invaginación en la población americana⁵⁷. Tras ello, los CDC, la FDA y la OMS continúan recomendando la vacunación con RotaTeq® en EE.UU.^{58,59,60}.

Figura 1. Casos de invaginación en el grupo placebo y con RotaTeq® tras un periodo de seguimiento de 1 año tras la vacunación.

Casos de invaginación intestinal:	RotaTeq® N = 34.035	Placebo N = 34.003
42 días después de cualquier dosis*	6	5
1 año tras la vacunación	12	15

* 3 dosis de vacuna o placebo, a partir de las 6 semanas de edad, en intervalos de 4-10 semanas

La seguridad de RotaTeq® ha sido evaluada en prematuros: un total de 2.070 prematuros vacunados con edad gestacional de 25 a 36 semanas (mediana de 34 semanas) fueron monitorizados para la detección de efectos adversos graves, con una subcohorte de 308 prematuros seguida en detalle para la detección de cualquier posible efecto adverso. La incidencia de efectos adversos graves fue similar en el grupo de vacunados con RotaTeq® (5,5%) y en el grupo placebo (5,8%). No se detectó ningún caso de invaginación intestinal^{45,48,56}.

3.2.4. ELIMINACIÓN FECAL Y TRANSMISIÓN

En los 15 días tras la administración de la primera dosis se encuentran antígenos de virus en las heces del 8,9% (IC95%= 6,2-12,3%) de los niños, siendo prácticamente despreciable en las dosis subsecuentes^{44,45,48,52}.

■ 3.3. VACUNA MONOVALENTE DE ORIGEN HUMANO

Esta vacuna, de nombre comercial Rotarix®, ha sido desarrollada por GlaxoSmithKline. Se administra siempre por vía oral, en una pauta de dos dosis, debiendo finalizar la vacunación antes de la semana 24 de vida.

3.3.1. COMPOSICIÓN

Vacuna de virus vivos atenuados, monovalente desarrollada a partir de una cepa de rotavirus de origen humano (RIX 4414), tratándose de una cepa G1 P1A[8]^{61,62,63}. Se atenuó y desarrolló utilizando clonación y 12 pases sucesivos en cultivos celulares vero a partir de la cepa precursora atenuada 89-12, originariamente aislada en un lactante de Cincinnati^{64,65,66}.

3.3.2. EFICACIA

La eficacia de Rotarix® se ha evaluado en ensayos en fase II y III que abarcan un global de 100.000 lactantes de Latinoamérica, Europa y Asia (Tabla 2)^{67,71}.

3

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

Tabla 2. Eficacia protectora de la vacuna Rotarix® y su impacto sobre el sistema sanitario.

Rotarix®	FASE II		FASE III	
	Vesikari ⁶⁷⁺	Salinas ⁶²	Ruiz Palacios ⁴⁶	Vesikari ⁶⁹
GEA RV	73 (27-91)	70 (48-64)	--	87 (80-92)
GEA RV GRAVE*	90 (10-100)	86 (63-96)	85 (72-92)	96 (90-99)
HOSPITALIZACIÓN/ REHIDRATACIÓN POR GEA RV	--	79 (8-92)	85 (70-93)	100 (82-100)
HOSPITALIZACIÓN POR CUALQUIER GEA	--		42	
+ Dosis inferior a la comercial (10 ^{5.3} CCID50/dosis). Tras el segundo año de seguimiento la eficacia se mantuvo en 83% y 73% para enfermedad grave o cualquier tipo de enfermedad por RV. * Puntuación según la escala de Vesikari				

Para la evaluación de la gravedad de la gastroenteritis se aplicó la escala de 20 puntos de Vesikari, que pondera el cuadro teniendo en cuenta, entre otros, la gravedad, la intensidad y duración de la fiebre, vómitos y diarrea^{67,68}.

La eficacia de Rotarix® frente a gastroenteritis aguda por rotavirus de cualquier gravedad es de un 73% (IC95%=27,1-90,9%)⁴⁶ y la eficacia para evitar un caso grave de diarrea por rotavirus oscila entre un 85% (IC95%=71,7-92,4%) y un 95% (IC95%=10,3-99,8%) dependiendo del estudio^{46,69}. Para evitar la hospitalización por gastroenteritis por rotavirus, la eficacia es del 79 al 100% (Tabla 2)^{62,69}.

En el segundo año la eficacia de Rotarix® fue del 80,5% (IC95%: 71,3-87,1%) para las formas graves⁷⁰.

Por genotipos: la eficacia tipo-específica para la gastroenteritis aguda grave por rotavirus fue del 91,8% (IC95%=74,1-98,4%) frente a G1P[8], del 87,7% (IC95%=8,3-99,7%) frente a G3P[8], del 90,6% (IC95%=61,7-98,9%) para G9P[8], del 90,9% (IC95%=79,2-96,8%) para las cepas con genotipo P8. En el análisis conjunto de todos los estudios de eficacia disponibles la eficacia frente a G2P[4] fue del 67% (IC95%=14,8-87,1)

^{46,47,71}.

3.3.3. SEGURIDAD

Para poder evaluar el riesgo de invaginación intestinal con Rotarix[®] se diseñó específicamente un ensayo con un gran tamaño muestral^{46,47}. No se pudo demostrar asociación causal alguna al obtenerse como resultado 6 casos en vacunados y 7 en no vacunados del grupo control tras un periodo de seguimiento de 31 días de la administración de la primera y de la segunda dosis. No hubo diferencias en la aparición de efectos adversos graves, incluyendo la invaginación (riesgo relativo de 0,5 (IC95%=0,07-3,8) comparado con placebo tras la primera dosis y de 0,99 (IC95%=0,31-3,21) tras la segunda (Figura 2)^{46,47}.

Se está realizando actualmente un seguimiento de seguridad Rotarix[®] respecto a asociación a invaginación intestinal en México.

En el resto de eventos adversos graves y no graves (irritabilidad, pérdida de apetito, diarrea, vómitos, molestia abdominal y regurgitaciones, etc.) no se encontraron diferencias entre el grupo de vacunados y de los que recibieron placebo^{46,47,61,62,63,64,65,66,67}.

3

VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

3.3.4 ELIMINACIÓN FECAL Y TRANSMISIÓN

Se han detectado antígenos virales en heces en el 50% de las muestras de heces recogidas tras la primera dosis de Rotarix®, y en el 4% de las muestras recogidas tras la segunda dosis. La eliminación fecal del virus tiene un pico máximo a la semana de la vacunación^{47,63}.

Figura 2. Casos de invaginación en el grupo placebo y con Rotarix® tras un periodo de seguimiento de 31 días tras la vacunación.

Casos de invaginación intestinal:	Rotarix® N = 31.673	Placebo N = 31.552
31 días después de 1ª dosis	1	2
31 días después de 2ª dosis	5	5

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

■ 4.1. PAUTA DE VACUNACIÓN

Las vacunas antirrotavirus son de administración exclusiva por vía oral a lactantes pequeños, que es sobre los que se ha estudiado y demostrado su seguridad y eficacia. La primera dosis no debe administrarse antes de la 6ª semana de vida ni tampoco después de la semana 12. Las dosis posteriores deben administrarse con al menos cuatro semanas entre dosis. La pauta vacunal debe finalizarse necesariamente antes de la semana 24 (Rotarix®) ó de la semana 26 (Rotateq®); la FDA permite la administración de RotaTeq® hasta la semana 32. La administración de las vacunas a edades posteriores de las señaladas, durante el periodo de mayor incidencia de invaginación, podría confundir sobre la seguridad de la vacuna en caso de asociación espuria.

RotaTeq® no necesita reconstitución y se administra directamente desde el dispositivo. Rotarix® se presenta como polvo liofilizado y disolvente para suspensión oral y requiere reconstitución^{72,73}.

■ 4.2. COMPATIBILIDAD CON OTRAS VACUNAS

Las vacunas antirrotavirus se pueden administrar conjuntamente con el resto de las vacunas actualmente incluidas en el calendario de vacunación sistemática de la AEP.

■ 4.3. CONTRAINDICACIONES

Las vacunas frente a rotavirus no deben administrarse a niños con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes, o si hay historia de hipersensibilidad a una dosis anterior. Tampoco deben administrarse cuando hay historia previa de invaginación o hay malformaciones gastrointestinales que predispongan a ésta (por ejemplo, malrotación intestinal).

En niños con inmunodeficiencia conocida o sospechada o en niños con infección asintomática por VIH no se recomiendan, ya que, por el momento, no hay datos que avalen la eficacia y seguridad.

■ 4.4. PRECAUCIONES

En condiciones normales no deben administrarse a niños con gastroenteritis aguda (diarrea o vómitos) moderada o grave ni en niños con infecciones agudas graves con fiebre. Se recomienda posponerlas hasta su mejoría. No hay inconveniente en administrarlas en niños con infecciones o diarreas leves, sobre todo si el retraso en la vacunación puede ser prolongado.

■ 4.5. VACUNACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

4.5.1. LACTANCIA MATERNA

No hay inconveniente en continuar la lactancia materna en los niños alimentados al pecho.

4.5.2. PREMATURIDAD

Los niños nacidos antes de la semana 37 deben ser vacunados. Hay pruebas que apuntan hacia que los pretérminos tienen mayor riesgo de hospitalización por gastroenteritis virales en el primer año de vida⁷⁴.

4.5.3. VACUNACIÓN AL NIÑO EN CONTACTO CON UNA EMBARAZADA

Los niños en contacto con una embarazada se deben vacunar. Tras la vacunación se pueden eliminar virus vivos por las heces que podrían pasar a la mujer; sin embargo, la mayoría de las mujeres han tenido ya contacto con el virus y por tanto el riesgo de enfermedad por los virus atenuados es prácticamente nulo. No hay riesgo teórico de que el contacto materno con el virus atenuado afecte al feto.

4.5.4. VACUNACIÓN AL NIÑO EN CONTACTO CON SUJETOS INMUNODEPRIMIDOS

Se deben vacunar, pero con precaución, ya que se considera que la protección que proporciona la vacunación del niño al sujeto inmunocomprometido supera el escaso riesgo de transmisión del virus vivo y la remota posibilidad de producirle enfermedad.

4.5.5. TOMA DE DOSIS INCOMPLETA: VÓMITO O REGURGITACIÓN

La EMEA acepta que se pueda administrar una única dosis de sustitución en la misma visita en caso que tras la administración de la vacuna el niño vomitara o regurgitara. No obstante, se podría considerar como correctamente vacunado, ya que aunque en los ensayos clínicos raramente se regurgitaba la vacuna, cuando ocurría no se administraba ninguna dosis de sustitución.

4.5.6. AISLAMIENTO DEL NIÑO RECIÉN VACUNADO EN EL HOSPITAL

No está recomendado. En los casos de niños ingresados que han sido vacunados en los días previos a su vacunación no hay que tomar precauciones más allá de las habituales para evitar la diseminación del virus vacunal eliminado por las heces.

Tabla 3 . Recomendaciones y grado de evidencias de la utilización de la vacuna de

Recomendaciones
Administración rutinaria antes de los 6 meses de vida
Administración al niño con lactancia materna
Coadministración con otras vacunas
Administración a niños con infecciones leves
Contraindicaciones
Reacción de hipersensibilidad a alguno de sus componentes o a dosis
Precauciones
Inmunidad alterada
Enfermedad moderada o grave
Enfermedad gastrointestinal crónica
Antecedente de invaginación
Situaciones especiales
Prematuridad (EG<37 semanas)
Convivientes con embarazadas
Convivientes con inmunocomprometidos
Vómito o regurgitación de la vacuna
Hospitalización tras la vacunación

4

ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS

En la tabla 3 se describe el nivel de prueba científica y el grado de recomendación de cada uno de los conceptos reseñados anteriormente⁴⁸.

rotavirus (Modificado de 48)

	Nivel de prueba	Grado de prueba
	I	A
	I	A
	I	A
	I	B
previa	III	B
	III	C
	I 2(ESPI?)	B C(ESPID)
	III	C

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

■ 5.1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL

La infección por rotavirus afecta a prácticamente la totalidad de los niños antes de los cinco años, y no hay factores de riesgo conocidos que predigan quién sufrirá una diarrea grave con deshidratación. Además, no hay tratamiento específico y las medidas higiénicas no evitan completamente la transmisión viral. La mortalidad es pequeña pero no aceptable en niños sanos, especialmente cuando es evitable mediante la vacunación.

Los datos disponibles sobre la epidemiología de la infección subestiman la realidad, por lo que el impacto de la enfermedad es mayor del percibido. La vacunación es la única medida preventiva eficaz, y como no hay grupos de riesgo, y la infección ocurre más frecuentemente en los primeros 24 meses de edad, se debe considerar la vacunación universal, comenzando lo antes posible en edad. No se debe, además retrasar la vacuna más allá de los límites de edad en los que se ha estudiado, por lo que no se debe vacunar por encima de las 24 ó 26 semanas.

■ 5.2. RECOMENDACIÓN

La EMEA considera que “la vacuna de rotavirus presenta una relación beneficio riesgo muy positiva”⁴⁵, por ello su recomendación generará menor morbilidad infantil y mejor calidad de vida de la familia y de la sociedad en general.

La Academia Americana de Pediatría (AAP)⁷⁵, el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización (ACIP)⁴⁸ y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵⁹ recomiendan la vacunación a todos los niños y se ha incluido la inmunización frente al rotavirus en el calendario vacunal de los EE.UU.

En un documento de consenso presentado recientemente y realizado según las normas de medicina basada en pruebas, la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), han recomendado la vacunación de todos los lactantes en Europa⁷⁶.

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la AEP ha considerado oportuno incluir la vacunación frente a rotavirus en su Calendario 2008, y, por lo tanto, recomendar a todos los pediatras la vacunación universal frente a este agente⁷⁷. Para esta inclusión, el CAV ha considerado decisiva la decidida declaración de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se ha pronunciado favorablemente a la universalización de esta vacuna. El CAV es consciente que la recomendación de la administración universal de una vacuna precisa de la necesidad de prevención de la infección y de la existencia de una vacuna apropiada que sea segura y efectiva y cuya administración sea posible desde el punto de vista de la Salud Pública. A priori, estos requisitos se cumplen, y además, la significativa carga socioeconómica que, directa e indirectamente, supone la enfermedad producida por rotavirus, constituye un importante factor adicional^{78,79}.

Las vacunas antirrotavirus se han incluido en los calendarios vacunales de Bélgica y Austria.

▣ 5.3. FINANCIACIÓN PÚBLICA

El problema de la financiación pública de las medidas que previenen enfermedades y generan salud es establecer el coste que la sociedad está dispuesta a pagar por ella. Los análisis farmacoeconómicos de coste beneficio o coste efectividad permiten estimar el valor de la prevención y comparar el coste de diversas medidas preventivas.

En dos países de nuestro entorno, Austria y Bélgica, la vacuna ha sido incluida en los calendarios vacunales. Dos de los motivos para su introducción han sido el bienestar que producirá en sus ciudadanos, y también que la universalización de la vacuna evitará las desigualdades en salud que provocaría la dispensación en farmacias. En Austria, el primer país europeo donde se instauró la vacunación sistemática, existe un programa de vigilancia epidemiológica de la enfermedad instaurado hace más de 10 años, por lo que tienen una estimación real de la carga de la enfermedad.

En ausencia de una financiación pública de las vacunas, los costes sanitarios que las familias están dispuestas a invertir para evitar la enfermedad son difíciles de valorar, ya que depende de la educación, la cultura y las prioridades individuales⁸⁰. Mientras que para algunas familias es bienvenida una cierta inversión económica en la prevención de la enfermedad, para otros puede ser inaceptable. Por tanto, debe ser el propio individuo, o la familia, quien decida, estando adecuadamente informado, sobre la conveniencia o no de invertir económicamente en su salud⁸¹.

■ 5.4. PAPEL DEL PEDIATRA

La AEP estima crucial informar y sensibilizar a todas las partes involucradas en la vacunación, tratando de establecer una percepción más realista de la enfermedad producida por rotavirus en nuestro medio. En este sentido deberá informarse adecuadamente a los profesionales sanitarios que llevan a cabo los programas de vacunación, los responsables de la elaboración y financiación de los programas vacunales y por último a los padres, medios de comunicación y otras instituciones relacionadas con la salud, para que esta vacuna sea implementada de forma generalizada en los próximos años.

Los pediatras tienen un papel fundamental en el éxito de la prevención de la enfermedad por rotavirus, ya que son los encargados de comunicar e informar a los padres, así como de la recomendación de la vacuna. En este sentido, será clave que el pediatra no sólo conozca las distintas vacunas disponibles, sino que además, sea capaz de transmitir adecuadamente los conceptos novedosos para estas vacunas (tabla 4).

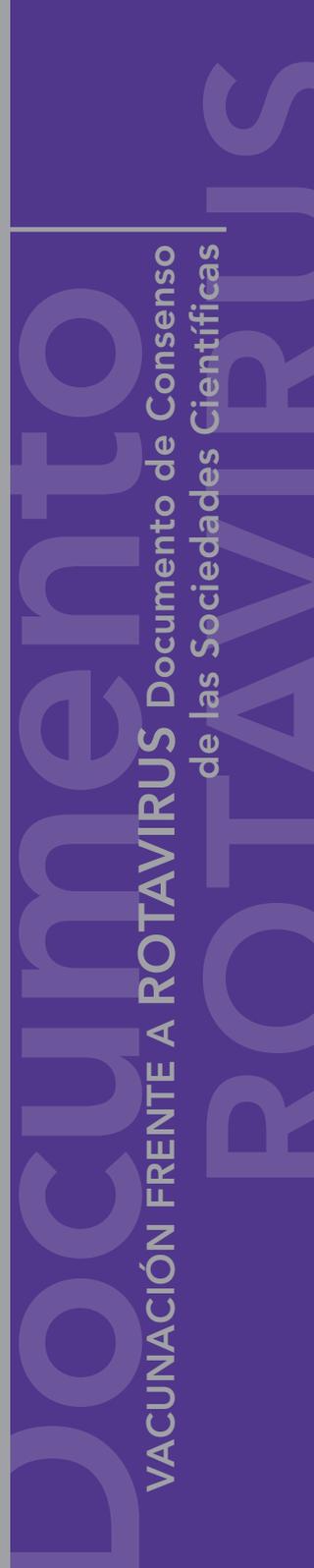
5

VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS EN ESPAÑA

Tabla 4. Conceptos de los que hay que informar y educar a los padres respecto a RV y su vacuna.

- Rotavirus es el principal causante de las diarreas moderadas y graves del niño pequeño (aproximadamente el 50%)
- La gastroenteritis aguda (GEA) por rotavirus es universal: a la edad de 5 años todos los niños se han contagiado al menos una vez.
- La GEA por rotavirus no se puede evitar con medidas higiénicas: lavado de manos, cuidado en la preparación de la leche, etc.
- No hay forma de predecir la evolución, y no se puede saber de antemano qué niños con infección por RV padecerán un cuadro leve o grave.
- La vacunación frente a rotavirus es muy eficaz para prevenir diarreas moderadas y graves, y para evitar hospitalizaciones.
- La vacunación frente a rotavirus NO evita diarrea por otros motivos: otros agentes infecciosos, alimentarias, etc.
- La vacunación frente a rotavirus puede provocar unas deposiciones más blandas y algún vómito tras su administración.
- Las vacunas frente a rotavirus son seguras y no provocan invaginación intestinal.

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas



6

PUNTOS CLAVE Y CONCLUSIONES

1. La infección por rotavirus es la causa más frecuente de gastroenteritis moderada y grave, o que requiere hospitalización, en niños menores de cinco años.
2. La infección por rotavirus es universal, y afecta a todos los niños antes de los cinco años. No se conocen grupos de riesgo para las formas graves de gastroenteritis por rotavirus.
3. Las medidas higiénicas no evitan completamente la transmisión del virus.
4. Existen dos vacunas orales comercializadas seguras y eficaces.
5. La vacunación es la única medida eficaz en la prevención de la infección y de la enfermedad por rotavirus.
6. La vacunación frente a rotavirus puede incorporarse en los calendarios de vacunación de las distintas Comunidades Autónomas y puede administrarse de forma separada o concomitante con las vacunas infantiles inactivadas.
7. La vacunación frente a rotavirus presenta una relación de beneficio riesgo muy positiva.
8. La vacunación por rotavirus debe considerarse en todo lactante, e iniciarse precozmente, antes de la semana 12 de edad para finalizar la pauta vacunal antes de la semana 24 (Rotarix®) ó 26 (RotaTeq®) de vida. No se debe vacunar a los niños fuera de los límites de edad establecidos en las fichas técnicas de ambas vacunas, ya que su seguridad y eficacia no está establecida.

9. La vacunación antirrotavirus está recomendada en niños prematuros, ya que con los datos disponibles los beneficios de la vacunación son superiores a los riesgos teóricos.
10. La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸¹ fomenta la vacunación frente a rotavirus en países industrializados.
11. En EE.UU., la Asociación Americana de Pediatría (AAP)⁷⁵, el ACIP⁴⁸ y los CDC⁵⁹ recomiendan la vacunación universal frente a rotavirus con RotaTeq[®].
12. En Europa, el ESPID y la ESPGHAN han establecido recomendar la vacunación a todos los niños de Europa con RotaTeq[®] y Rotarix[®]. Esta recomendación se basa en las mejores pruebas científicas disponibles en la actualidad⁷⁶.
13. Expertos europeos (ERVAC) apoyan la introducción de la vacunación frente a rotavirus en los programas infantiles de inmunización, en base a las pruebas científicas disponibles en la actualidad⁸².
14. El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la AEP ha considerado oportuno recomendar la vacunación universal frente a rotavirus en su Calendario de Vacunaciones Infantiles para 2008.
15. El papel del pediatra será fundamental tanto en la información, sensibilización y educación sobre la enfermedad por rotavirus y su vacuna, como en el éxito de la implementación de la vacunación frente a rotavirus.

6

PUNTOS CLAVE Y CONCLUSIONES

VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS Documento de Consenso
de las Sociedades Científicas

Documento
ROTAVIRUS

7

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2: 1281-1283.
- 2.- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch J. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *lancet* 2006; 368: 323-332
- 3.- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-572.
- 4.- Estes MK. Rotaviruses and their replication. En DM Knipe, PM Howley (eds). *Fields Virology*, 4ªed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. 2001; 1747-1785
- 5.- Tihova M, Dryden KA, Bellamy R, Greenberg HB, Yeager M. Localization of membrane permabilization and receptor binding sites on the VP4 hemagglutinin of rotavirus: Implications for cell entry
- 6.- Dormitzer PR. Rotaviruses. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6ª edición. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005; 1902-1913.
- 7.- Estes M. Rotaviruses and their replication. In: Howley PM, ed. *Fields Virology*, 3er ed. Vol.2. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996: 1625-1655.
- 8.- Kapikian, A. Z., Y. Hoshino, and R. M. Chanock. 2001. Rotaviruses, p. 1787-1833. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, M. A. Martin, R. A. Lamb, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*, 4th ed., vol. 2. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa.
- 9.- Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174 (Sup): S30-S36
- 10.- Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Roman E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a four-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1609-1613
- 11.- Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrucovicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(suppl): s30-s41
- 12.- Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Sole M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, Revilla A, Wilhelmi I, Gray J and the VIGESS-Net group. Human Rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1536-1541.
- 13.- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
- 14.- Green KY, Taniguchi K, Mackow ER, Kapikian AZ. Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody responses in adult and infant rotavirus vaccinees: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1990;161:667-79

- 15.- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS et al. Rotavirus Vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368: 323-332.
- 16.- Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006; 24: 2718-2731.
- 17.- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2005; 12: 304-306.
- 18.- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-572.
- 19.- Wilhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 247-262.
- 20.- Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotaviruses disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 26-31
- 21.- Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: (suppl): S12-S21
- 22.- Cilla G, Pérez-Trallero GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for rotavirus in Guipúzcoa, Spain. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 834-835
- 23.- Cilla G, Pérez-Trallero GE, López Lopategui MC, Gilsetas A, Gomáriz M. Incidente, seasonality, and serotypes of rotavirus in Guipúzcoa, Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 677-683.
- 24.- Wilhelmi I, Mier C, Román E, Colomina J, Prat A, Sánchez-Fauquier A. Epidemiología molecular por rotavirus em niños españoles. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 509-514.
- 25.- Díez-Domingo J, Oyagüez Martín I, Ballester Sanz A, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 455-457.
- 26.- Visser L, Cano R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Pediatr (suppl 426)* 1999; 88: 72-76
- 27.- Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22: 2221-2225.
- 28.- Román E, Wilhelmi I, Cilleruelo MI, Calvo C, García García ML, Sánchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por Rotavirus y Astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 337-343
- 29.- Chiappini E, Azzari CH, Moriondo M, Galli L, De Martino M. Viraemia is a common finding in Immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol* 2005; 76: 265-267
- 30.- Petric M, Tellier R. Rotaviruses, Caliciviruses, Astroviruses and other diarrhetic viruses. In: In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 8th edn. Washington DC: ASM press, 2003: 1539-1451.

- 31.- Wilhelmi I, Colomina J, Martín Rodrigo D, Román E, Sánchez-Fauquier A. New Immunochromatographic method for rapid detection of rotaviruses in stool samples compared with standard enzyme immunoassay and látex agglutination techniques. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 20: 741-743.
- 32.- ESPGAN Working Group on Acute Diarrhea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:619-620.
- 33.- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Perez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl):S65-S72.
- 34.- Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Bernstein DI, Pichichero ME, Zito ET, et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines--report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996;97(1):7-13.
- 35.- Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Jama* 1995;273(15):1191-6.
- 36.- Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, Pagone V, Rojas AM, Gonzalez R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997;337(17):1181-7.
- 37.- CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR* 1999;48:1-20.
- 38.- CDC. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR* 1999;48:1007.
- 39.- Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;54:110.
- 40.- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
- 41.- Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192(Suppl):S36-S43.
- 42.- Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception. *J Infect Dis* 2006;193:898.
- 43.- WHO. Report of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 1-2, 2005. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;2:13-20.
- 44.- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
- 45.- Rotateq- European Assessment Public Report. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotateq/rotateq.htm>
- 46.- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.

- 47.- Rotarix- European Assessment Public Report. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotarix/rotarix.htm>
- 48.- Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-12):1-13.
- 49.- Offit P, Clark HF. RotaTeq: A pentavalent bovine -human reassortant rotavirus vaccine. Pediatric Annals 35(1):29-34, 2006
- 50.- Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. J Infect Dis 2005;192(Suppl):S17-S21.
- 51.- Clark HF, Furukawa T, Bell LM, Offit PA, Perrella PA, Plotkin SA. Immune response of infants and children to low-passive bovine rotavirus (strain WC3). Am J Dis Child 1986;140:350-6.
- 52.- Block VT, Goveia M, Rivers S, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a polyvalent rotavirus vaccine (RotaTeq) at expiry potency in healthy infants. In: National Immunization Conference. Washington, DC; 2005.
- 53.- Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit P, Pichichero M, Treanor J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. J Pediatr 2004;144(2):184-90.
- 54.- Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielezny M, Ogra PL. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. Am J Public Health 1986;76(3):259-63.
- 55.- Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine at the End of Shelf Life. Pediatrics 2007;119(1):11-18
- 56.- Goveia M, Hastings P, Rodriguez Z, Dallas M, Boslego J and Heaton P. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine (RotaTeq®) in premature infants. 40th National Immunization Conference (NIC). Atlanta, Georgia. USA. March 6-9 2006.
- 57.- <http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>
- 58.- FDA Public Health Notification. Information on RotaTeq and Intussusception. Disponible en: URL: <http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>
- 59.- CDC. Intussusception and RotaTeq vaccine. Disponible en: URL: - <http://www.cdc.gov/od/science/iso/concerns/rotavirus.htm>
- 60.- WHO. Statement on RotaTeq vaccine and Intussusception. Disponible en URL: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/rotavirus/rotateq_statement/en/index.html

- 61.- De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Perez-Schael I, Ruiz-Palacios GM, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10 Suppl):S179-82.136.
- 62.- Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:807-16.
- 63.- Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al: Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004;22:2836-2842
- 64.- Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al: Safety and immunogenicity of a live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998;16:381-387.
- 65.- Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al: Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;354:287-290.
- 66.- Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, et al: Second year follow-up evaluation of live, attenuated, human rotavirus 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis* 2002;186:1487-1489.
- 67.- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al: Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 937-943
- 68.- Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22(3):259-67.
- 69.- Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen C et al. Human rotavirus vaccine Rotarix™ (RIX4414) is highly efficacious in Europe. 24th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases- ESPID. Basel, Switzerland May 3-5, 2006
- 70.- Velázquez RF., Abate H., Bouckenhooghe G., Costa SA., Espinoza F. and Gillard P. RIX4414, the Human G1P[8] Rotavirus Vaccine is Highly Efficacious During the Second Year of Life. 46th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco U.S.A., September 27 - 30, 2.006
- 71.- European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Rotarix (18-october 2006). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/41052606en.pdf>
- 72.- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rotarix/H-639-Pl-es.pdf>
- 73.- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rotateq/H-669-Pl-es.pdf>
- 74.- Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999; 103: E3
- 75.- AAP. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2007;119(1): 171-182
- 76.- Van Damme. Evidence-based recommendations for the use of rotavirus vaccines in Europe. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases- ESPID. Porto, Portugal. May 2-4, 2007

- 77.- Bernaola E. et al. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2008. *An Pediatr*. 2008; 68 (1):63-9.
- 78.- Bernaola E, Gimenez F, Baca M, de Juan F, Díez J et al. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2006;66:62-9.
- 79.- Gimenez F, Martínón F, Bernaola E, Baca M, de Juan F, Díaz J, Garces M et al. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:573-7.
- 80.- Díez Domingo J. Vacunas: Política sanitaria -y decisión personal-. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7(supl4):15-8
- 81.- Rotavirus vaccines. WHO position paper. *WER* 1999;74:33-38
- 82.- Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, Desgrandchamps D, Díez Domingo J, Gimenez F et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006;6:805-12.
- 83.- Clark HF, Bernstein D, Dennehy P, Offit P, Pichichero M, Treanor J et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004 Feb;144(2):184-90. Erratum in: *J Pediatr* 2004 Apr; 144(4):558.
- 84.- Vesikari T, Clark H, Offit P, Schodel F, Dallas M, Krah DL et al. The effect of dose and composition of a pentavalent rotavirus reassortant vaccine (RotaTeq™) upon safety, efficacy, and immunogenicity in healthy infants. 22nd Annual Meeting of European Society for Paediatrics Infectious Diseases, Tampere, Finland. May 26-28 2004.

