

Vacunas antirrotavirus

Javier Arístegui

Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto. Universidad del País Vasco. Bilbao. Vizcaya. España.

La gastroenteritis por rotavirus es la principal causa de diarrea en los lactantes. En la Unión Europea, con una población estimada de 23,6 millones de niños menores de 5 años, se calcula que anualmente ocurren aproximadamente 3,6 millones de episodios de gastroenteritis por rotavirus, se producen 231 muertes, 87.000 hospitalizaciones y alrededor de 700.000 visitas médicas. Los rotavirus del grupo A son la causa más frecuente de diarrea aguda grave en los niños menores de 2 años de edad, por lo que el desarrollo en la investigación de vacunas se ha dirigido hacia este serogrupo. Con este fin se han desarrollado cepas vacunales resortantes multivalentes, obtenidas a partir de la reordenación genética en el laboratorio de cepas de rotavirus de origen animal (simio, bovino) con cepas de rotavirus de origen humano. Igualmente, en los últimos años se ha conseguido el desarrollo de cepas vacunales de rotavirus de origen humano exclusivamente. Tras la retirada del mercado americano en 1999 de la vacuna resortante de rotavirus simio-humano (RotaShield™) por su asociación con un ligero incremento de invaginación intestinal en vacunados, en 2006 se comercializan en Europa, tras importantes ensayos clínicos de eficacia y seguridad, 2 nuevas vacunas antirrotavirus orales: una vacuna monovalente de rotavirus de origen humano (Rotarix®) y otra vacuna pentavalente resortante bovina-humana (RotaTeq®). La incorporación de estas nuevas vacunas, seguras y eficaces, en los programas vacunales permitirá reducir en el ámbito mundial la gran morbilidad de esta enfermedad y combatir de manera eficaz la importante mortalidad que presenta en los países en vías de desarrollo.

Palabras clave: Rotavirus. Gastroenteritis aguda. Vacunas antirrotavirus. RotaShield™. Rotarix®. Rotateq®.

Rotavirus vaccines

Rotavirus gastroenteritis is the main cause of diarrhea in infants. In the European Union, with an estimated population of 23.6 million children aged less than 5 years

old, there are approximately 3.6 million episodes of rotavirus gastroenteritis each year, leading to 231 deaths, 87,000 hospitalizations, and approximately 700,000 medical consultations. Group A rotaviruses are the most frequent cause of severe acute diarrhea in children aged less than 2 years old, and consequently research into the development of vaccines has been directed at this serogroup. To do this, multivalent reassortant vaccine strains have been developed, obtained from gene rearrangement in the laboratory of animal rotavirus strains (rhesus, bovine) with human rotavirus strains. Equally, in the last few years, exclusively human rotavirus vaccine strains have been developed. After the withdrawal of the rhesus-human reassortant rotavirus vaccine (RotaShield™) from the American market in 1999, due to its association with a slight increase of intussusception in vaccinated individuals, in 2006, two new oral rotavirus vaccines were commercialized in Europe after clinical trials of their efficacy and safety: a monovalent human rotavirus vaccine (Rotarix®) and a pentavalent reassortant bovine-human vaccine (RotaTeq®). The incorporation of these new safe and effective vaccines in vaccination schedules will reduce the substantial morbidity of this disease worldwide and will effectively combat the marked mortality caused by rotavirus in developing countries.

Key words: Rotavirus. Acute gastroenteritis. Rotavirus vaccine. RotaShield™. Rotarix®. Rotateq®.

Agente etiológico

El género *Rotavirus*, perteneciente a la familia *Reoviridae*, está constituido por virus de un tamaño de 70 nm. Su nombre deriva del latín "roda" (rueda). El virus contiene una cubierta (cápside) externa donde residen las proteínas estructurales VP4 y VP7, que son antígenos que dan lugar a la formación de anticuerpos neutralizantes necesarios para el desarrollo de la inmunidad específica protectora. En la cápside media se encuentra la proteína VP6, responsable de la especificidad de grupo¹. Antigénicamente, los rotavirus se clasifican en serogrupos, serosubgrupos y serotipos. La especificidad de grupo viene determinada principalmente por la proteína VP6, y actualmente se distinguen 7 serogrupos diferentes (A-G). Las 2 proteínas de la cubierta externa del virus, denominadas VP7 y VP4, son antígenos tipo específicos que generan en el huésped una respuesta inmune específica protectora y que permiten la clasificación de los rotavirus en distintos serotipos. La proteína VP7 designa al serotipo G (por ser la VP7 una glucoproteína), de los que se distinguen 15 serotipos dife-

Correspondencia: Dr. J. Arístegui.
Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto.
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Vizcaya. España.
Correo electrónico: aristegi@hbas.osakidetza.net

rentes (G1-G15), que se representan mediante paréntesis. La diferenciación antigénica de serotipos de la proteína VP4, cuando el método de detección es inmunológico permite la clasificación en serotipos, denominados serotipos P (por ser sensibles a la proteasa), con 14 serotipos distintos. Sin embargo, actualmente la clasificación mediante el método de detección molecular es la más utilizada y permite clasificar en genotipos, con la diferenciación de 23 genotipos (P[1]-P[23]), que se representan mediante corchetes¹.

Epidemiología general

Los estudios publicados entre 1986 y 1999 mostraban que los rotavirus eran responsables aproximadamente del 22% de hospitalizaciones por diarrea aguda en niños. Durante el período 2000-2004 esta proporción se ha incrementado hasta el 39% (rango, 29-45). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estos datos permiten considerar que en el ámbito mundial la gastroenteritis por rotavirus presenta una mortalidad estimada de aproximadamente 611.000 muertes (rango, 454.000-705.000), 2,4 millones de hospitalizaciones, 24 millones de visitas médicas y 114 millones de episodios diarreicos².

En la Unión Europea (UE), con una población estimada de 23,6 millones de niños menores de 5 años, se calcula que anualmente ocurren aproximadamente 3,6 millones de episodios de gastroenteritis por rotavirus, se producen 231 muertes, aproximadamente 87.000 hospitalizaciones y alrededor de 700.000 visitas médicas³. El Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT)⁴ estima que en la UE (25 países) un 6-11% de todas las hospitalizaciones de niños menores de 5 años se debe a una gastroenteritis, y una media del 40% (rango, 14-54) de las hospitalizaciones por gastroenteritis es atribuible a infección por rotavirus. Entre 72.000 y 77.000 hospitalizaciones/año se deben a infecciones comunitarias por rotavirus, con un coste medio de 1.417 euros por caso y una tasa media de hospitalización variable de 0,3-11,9/1.000 niños menores de 5 años de edad (media de 3/1.000). El estudio REVEAL⁵, un ensayo multicéntrico, prospectivo y observacional, llevado a cabo en niños menores de 5 años procedentes de 7 países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) recogió los casos de gastroenteritis por rotavirus de cada país durante el período de 1 año (desde octubre de 2004 hasta septiembre de 2005), y se obtuvo una incidencia anual de 2,07-4,96 casos/100 niños menores de 5 años de edad. La incidencia mayor se registró en el grupo de edad de 6-23 meses, del 56,7-74,2% del total de casos registrados. Las gastroenteritis por rotavirus representaron el 27,8-52,0% del total de casos de gastroenteritis aguda de cualquier etiología, y fueron responsables de los dos tercios de las hospitalizaciones y consultas a los servicios de urgencias, así como de un tercio de las consultas médicas como causa de gastroenteritis. En los países desarrollados, un 7-19% de las gastroenteritis por rotavirus aparecidas en menores de 5 años necesitará asistencia médica⁶.

El porcentaje medio de infección diarreica nosocomial por rotavirus se ha estimado en un 21% en el PROTECT⁴.

En el estudio REVEAL⁵ las tasas de enfermedad nosocomial por rotavirus en niños menores de 5 años ingresados oscilaron entre un 2,5 y un 11,8% en los 7 países europeos de los que había datos disponibles.

Epidemiología en España

En España diversos estudios comunitarios muestran una carga de enfermedad variable de gastroenteritis por rotavirus. En un estudio comunitario de cohortes en Sevilla⁷ la incidencia encontrada fue de 0,47 episodios/niño/año, y la incidencia más alta se registró en los niños de 1-2 años (0,64). En Madrid, Velasco et al⁸ encontraron rotavirus en el 21% de 6.970 muestras procedentes de pacientes con gastroenteritis tomadas durante un período de 3 años.

Un estudio prospectivo de incidencia de gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 4 años (GER)⁹, atendidos por gastroenteritis aguda en los servicios de urgencias en Leganés (Madrid) y Vic (Barcelona), encontró rotavirus en el 31% del total de casos estudiados. El 74% de los casos tenía edades comprendidas entre 6 y 24 meses, precisaron ingreso hospitalario el 20% en Madrid y el 48% en Barcelona, con una estancia media de 4 días. Visser et al¹⁰, a partir de los datos del Sistema de Información Microbiológica (SIM) y el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), encontraron que un 21,8% de las notificaciones al SIM, entre los años 1989 y 1995, correspondía a rotavirus. El 89,2% de los casos correspondía a niños menores de 5 años.

En niños hospitalizados por gastroenteritis, Rodríguez et al¹¹ encontraron una incidencia de rotavirus en heces de 10,5/100 casos/año y Cilla et al¹², en un estudio prospectivo durante 3 años de niños ingresados por gastroenteritis aguda en Guipúzcoa, encontraron una incidencia media anual de hospitalización de 3,11/1.000 en niños de 1 mes a 5 años. La máxima incidencia ocurrió en el grupo de 6-11 meses de edad (11,81/1.000). El rotavirus fue responsable de un 2% del total de hospitalizaciones pediátricas y del 4,6% dentro del grupo de 1-35 meses de edad. En un estudio posterior¹³ los autores estudian la incidencia de diarrea por rotavirus en niños menores de 15 años en pacientes ingresados, o que necesitaron atención médica sin ingreso durante un período de 14 años, y obtienen que el 21% de las muestras resultó positivo para rotavirus; de éstas, el 74,6% correspondía a menores de 2 años. La incidencia media anual por 1.000 habitantes menores de 15 años fue de 2,6 casos en el período 1984-1990 y de 5,6 casos en 1991-1997. La mayor incidencia se encontró en el grupo de edad de 6-11 meses (56,6 casos/1.000 niños/año en el segundo período).

Por último, un estudio retrospectivo realizado en el ámbito nacional por Gil et al¹⁴, sobre la carga de hospitalizaciones atribuidas a rotavirus en niños en el período 1999-2000, a partir de datos del SIM y del CMBD, muestra un total de 32.541 casos de gastroenteritis notificados al SIM, de los que un 14% fueron rotavirus. La incidencia anual de ingresos hospitalarios por rotavirus en niños con una edad \leq 5 años fue de 1,2/1.000, y en el grupo de edad de hasta 1 año alcanzó una incidencia de 2,2/1.000. La estancia media hospitalaria fue de 4 días.

Distribución de serotipos en Europa y España

La distribución mundial de los serotipos de rotavirus es variable de una región a otra; incluso dentro de una misma región puede variar anualmente o de una estación a otra. La mayor parte de las cepas de rotavirus aisladas en pacientes con gastroenteritis pertenece al serogrupo A, serotipos G1, G2, G3, G4 y G9.

En el estudio REVEAL¹⁵, la distribución de serotipos de rotavirus durante el período octubre 2004-septiembre 2005 mostró que G1-G4 y G9 fueron los genotipos prevalentes aislados. En un estudio¹⁶ realizado en España durante el período 1996-2006, en niños hospitalizados menores de 5 años, el serotipo G1 fue el más prevalente (en el 54% de los aislados), G2 se aisló en el 9%, G3 en el 7%, G4 en el 19% y G9 en el 9%. Sin embargo, en 2005 el serotipo prevalente fue el G9 (50,6%), seguido de G3 (33,0%) y G1 (20,2%).

Desarrollo de vacunas frente al rotavirus

Los rotavirus del grupo A son la causa más frecuente de diarrea aguda grave en los niños menores de 2 años de edad, por lo que el desarrollo en la investigación de vacunas se ha dirigido hacia este serogrupo. Tanto en seres humanos como en animales son frecuentes las coinfecciones con diferentes cepas de rotavirus, lo que permite la reordenación natural de genes de una cepa a otra, que da lugar a nuevas cepas reordenadas genéticamente, denominadas resortantes, que codificarán los antígenos específicos que lleva de las cepas originales de las que procede. En los últimos años, este mecanismo de producción de nuevas cepas resortantes se ha utilizado ampliamente de forma artificial en los laboratorios, con el fin de conseguir cepas vacunales de rotavirus y de virus influenza.

Las primeras vacunas utilizadas en el hombre fueron cepas vacunales monovalentes de origen animal, bovino

(RIT 4237, WC3) o simio (RRV), que mostraron una buena tolerancia y una eficacia protectora variable. Con el fin de ampliar la respuesta inmune y generar anticuerpos específicos neutralizantes contra los serotipos de rotavirus que más frecuentemente infectan al hombre (serotipos G1-G4, G9), se han desarrollado cepas vacunales resortantes multivalentes, obtenidas a partir de la reordenación genética en el laboratorio de cepas de rotavirus de origen animal (simio, bovino) con cepas de rotavirus de origen humano. Igualmente, en los últimos años se ha conseguido el desarrollo de cepas vacunales de rotavirus de origen humano exclusivamente. En todos los casos, las vacunas candidatas, tanto las actualmente licenciadas como las que se encuentran en fase de desarrollo clínico, han sido siempre vacunas vivas atenuadas administradas por vía oral. En la tabla 1 se muestran los diferentes tipos de vacunas orales de rotavirus utilizadas en el ser humano, indicándose la procedencia y el tipo de cepa¹⁷⁻¹⁹.

Además, hay otra serie de vacunas candidatas desarrolladas con tecnologías modernas que están en fase de experimentación animal para la creación de futuras vacunas de rotavirus por vía parenteral: vacunas de subunidades proteicas expresadas en baculovirus²⁰⁻²², vacunas de ADN^{23,24}, vacunas de virus muertos^{25,26}, etc.

Vacunas orales de rotavirus utilizadas en programas de vacunación infantil

Vacuna tetravalente resortante de rotavirus simio-humano (RotaShield™)

Esta cepa vacunal procede de la coinfección de cepas de rotavirus humanos pertenecientes a los serotipos G1, G2 y G4 con la cepa simia RRV serotipo G3, que da lugar a una cepa resortante atenuada que expresa genéticamente los 4 serotipos (G1-G4). Los estudios clínicos iniciales con esta vacuna demostraron una eficacia del 48-68% para la prevención de la diarrea causada por rotavirus, del 38-91% para la prevención de la enfermedad moderada y del 70-

TABLA 1. Vacunas orales de rotavirus utilizadas en investigación en humanos¹⁷⁻¹⁹

Tipo de vacuna	Laboratorio (nombre comercial)	Cepas	Desarrollo
Recombinantes			
Rotavirus humano-simio (tetravalente)	Wyeth Ayerst (RotaShield™)	Humano-simio G1-G4	Comercializada en Estados Unidos en 1998. Suspendeda la comercialización en 1999
Rotavirus humano-bovino (pentavalente)	Merck (Rotateq®)	G1, G2, G3, G4, P[8] × WC3	Comercializada en América, Europa, Australia
Rotavirus humano-bovino (tetravalente)	NIH (Estados Unidos)	G1, G2, G3, G4 × UK (BRV_TV)	Fase II de desarrollo
Monovalentes			
Rotavirus humanos (Rix 4414)	GlaxoSmithKline (Rotarix®)	G1 P[8]	Comercializada en América, Europa, Australia
Rotavirus neonatales (116E. India) (I321. India) (RV3. Australia)	Bharat Biotech Bharat Biotech Universidad de Melbourne	G9 P[11] G10 P[11] G3 P[6]	Fase I/II de desarrollo Fase I/II de desarrollo Fase II de desarrollo
Rotavirus de cordero (Lanzhou Lamb Rotavirus)	Lanzhou Institute of Biomedical Products	G10 P[12]	Comercializada en China desde 2000

100% para la prevención de la enfermedad grave. Los estudios de efectividad mostraron resultados medios de protección del 70%, que variaban desde el 61% de efectividad en los niños parcialmente vacunados hasta el 100% en los completamente vacunados²⁷⁻³². Un estudio de casos y controles recientemente publicado³³, llevado a cabo en 3 hospitales en Estados Unidos durante el periodo en que la vacuna estuvo comercializada, ha mostrado una efectividad vacunal del 100% en la prevención de las gastroenteritis que requieren hospitalización en los vacunados con 2 y 3 dosis, y del 89% con una sola dosis.

Esta vacuna se autorizó en 1998 en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) con el nombre de RotaShield™ (laboratorios Wyeth Vaccines). La vacuna era liofilizada y se administraba por vía oral en 3 dosis, a los 2, 4 y 6 meses, junto con las otras vacunas del calendario. En los estudios de precomercialización^{27-32,34-37}, los principales efectos secundarios comunicados en los lactantes vacunados fueron los siguientes: discreto aumento de la temperatura ($\geq 38^\circ\text{C}$), disminución del apetito, irritabilidad y mengua de la actividad. Se identificaron 5 casos de invaginación intestinal en 10.054 niños que recibieron la vacuna, entre 6 y 51 días después de la segunda o tercera dosis, y 1 caso entre los 4.633 niños receptores de placebo, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

En vista de los resultados de eficacia y seguridad, RotaShield™ se recomendó en 1998 en los esquemas vacunales de la infancia en Estados Unidos por la Academia Americana de Pediatría (AAP)³⁸ y por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) en marzo de 1999³⁹. Durante el periodo comprendido entre septiembre de 1998 y julio de 1999, en el que se utilizó ampliamente la vacuna en más de 600.000 lactantes americanos de 2-6 meses de edad, se comunicaron al Sistema de Vigilancia Pasiva (VAERS) dependiente de la FDA y de los Centers for Diseases Control (CDC) de Atlanta, 15 casos de invaginación intestinal en niños que habían recibido la vacuna oral contra el rotavirus, de los cuales 13 (87%) desarrollaron la invaginación tras la primera dosis de vacuna administrada, y 12 (80%) presentaron los síntomas de invaginación en la primera semana tras la administración vacunal⁴⁰. Como consecuencia de ello, el 16 de julio de 1999, los CDC publicaron una alerta sobre la probable asociación entre el uso de la vacuna RotaShield™ y la aparición de invaginación intestinal y recomendaron posponer la vacunación antirrotavirus hasta noviembre de 1999, con el fin de poder disponer de información adicional. El 15 de octubre de 1999, los laboratorios Wyeth retiraron del mercado la vacuna y el 5 de noviembre los CDC suspendieron definitivamente la recomendación de empleo de la vacuna en los niños americanos⁴¹. Finalmente, los derechos de esta vacuna fueron adquiridos por los laboratorios BIOVIRX (Mineápolis).

Posteriormente, diversos estudios y análisis epidemiológicos señalaron una relación causal entre la vacunación con RotaShield™ y el desarrollo de invaginación intestinal⁴²⁻⁴⁸. El riesgo se concentraba entre los días 3 y 7 posvacunación, fundamentalmente tras la primera dosis y, en menor grado, tras la segunda. Después de la revisión de estudios de casos y controles en las poblaciones vacunadas se consideró la invaginación intestinal tras la administración de RotaShield™ como un efecto adverso infrecuente

(1/10.000 vacunados) y, sobre todo, en relación con la edad de administración de la primera dosis, pues el 80% de los casos de invaginación observados tuvo lugar en niños en quienes la vacuna se había administrado después de los 3 meses de edad (> 90 días), los cuales comprendían solamente el 38% del total de niños vacunados⁴⁶.

En diferentes estudios epidemiológicos no ha sido posible establecer una relación temporal entre la infección natural por rotavirus salvaje y el desarrollo de invaginación intestinal⁴⁸. El agente virológico intestinal más consistentemente asociado ha sido el adenovirus, encontrado hasta en el 40% de los casos de invaginación⁴⁹. Actualmente no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la vacuna RotaShield™ pudo provocar en algunos niños una invaginación intestinal. En 8 pacientes vacunados, que desarrollaron dentro de las 2 semanas siguientes a la vacunación una invaginación intestinal, se realizaron estudios patológicos en piezas anatómicas procedentes de resecciones quirúrgicas de intestino; en 6 de ellos se detectó ARN vacunal, pero no fue posible identificar los mecanismos patogénicos, incluida la hiperplasia de las placas de Peyer que se había sugerido previamente⁵⁰.

Curiosamente, algunos estudios ecológicos, realizados en poblaciones con un alto porcentaje de vacunación con esta vacuna, no permitieron observar un incremento en las tasas de incidencia de invaginación intestinal⁵¹.

Vacuna monovalente de rotavirus humano (Rotarix®)

Se trata de una vacuna monovalente, viva y atenuada, de origen exclusivamente humano. La cepa inicial procede de un rotavirus humano serotipo G1P[8], aislado de un lactante con gastroenteritis (cepa 89-12)⁵². Esta cepa fue clonada y atenuada por cultivos sucesivos en células Vero, obteniéndose la cepa vacunal RIX4414 (Rotarix®, Laboratorios GlaxoSmithKlein Biologicals), menos reactógena que la cepa original. Los estudios clínicos iniciales^{53,54} realizados en Finlandia, Brasil, México, Venezuela y Singapur, con 2 dosis de vacuna, mostraron una eficacia del 85-93% frente a cualquier tipo de diarrea por rotavirus y del 86-90% frente a la diarrea grave. En estos estudios se observó una incidencia de efectos adversos similar al grupo control.

El estudio pivotal⁵⁵, de eficacia y seguridad en fase III, se llevó a cabo en 63.225 lactantes sanos de 11 países de Latinoamérica y de Finlandia que recibieron 2 dosis orales de vacuna (31.673 niños) o de un placebo (31.552 niños) a los 2 y 4 meses de edad aproximadamente. Se identificaron mediante vigilancia activa los episodios de gastroenteritis grave y la aparición de efectos adversos. La gravedad de la enfermedad se graduó con la escala de Vesikari⁵⁶. La eficacia de la vacuna se evaluó en un subgrupo de 20.169 lactantes (10.159 vacunados y 10.010 receptores del placebo) y ofreció una protección frente a la gastroenteritis grave por rotavirus y la hospitalización asociada de un 85% ($p < 0,001$ en comparación con el placebo) y del 100% frente a la forma más grave de gastroenteritis por rotavirus. La hospitalización por diarrea de cualquier causa se redujo en un 42% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 29-53; $p < 0,001$). La protección frente a los distintos serotipos G fue del 92% frente al G1, del 87% frente al G3, G4 y G9, y del 41% frente al G2 (sólo

6 casos en vacunados y 10 en el grupo control). Durante el período de 31 días posterior a cada dosis, 6 casos en 31.673 vacunados y 7 casos en 31.552 niños del grupo control que habían recibido el placebo presentaron una invaginación intestinal (diferencia en el riesgo, $-0,32/10.000$ niños; IC del 95%, $-2,91$ a $2,18$; $p = 0,78$). No se observó ninguna asociación de la vacunación con un aumento del riesgo de invaginación intestinal.

En un reciente estudio en fase III⁵⁷, llevado a cabo en 6 países europeos (Finlandia, República Checa, Alemania, España, Italia y Francia), se evaluó la eficacia protectora, la inmunogenicidad y la compatibilidad de 2 dosis de Rotarix® administradas concomitantemente con el resto de vacunas del calendario vacunal europeo. Se vacunó a 2.572 lactantes sanos entre las 6 y las 14 semanas de edad con 2 dosis de vacuna, y se comparó la eficacia protectora con 1.302 lactantes que recibieron placebo. Se definió la gravedad de la gastroenteritis de acuerdo a la escala de Vesikari⁵⁶. Los resultados muestran una eficacia protectora del 87,1% (IC del 95%, 79,6-92,1) para cualquier tipo de gastroenteritis por rotavirus, del 95,8% (IC del 95%, 89,6-98,7) para gastroenteritis graves por rotavirus, del 91,8% (IC del 95%, 84-96,3) frente a gastroenteritis por rotavirus que requiera atención médica y del 100% (IC del 95%, 81,8-100) frente a hospitalización debida a gastroenteritis por rotavirus. Por serotipos, se obtuvo una eficacia del 96% (IC del 95%, 86-100) para G1, del 100% (IC del 95%, 45-100) para G3, del 100% (IC del 95%, 65-100) para G4 y del 95% (IC del 95%, 78-99) para G9. La eficacia frente al serotipo heterotípico G2P[4] fue del 75% (IC del 95%, -386 a 100). Un análisis conjunto de los resultados de 5 estudios⁵⁸, ha mostrado una eficacia del 71,4% (IC del 95%, 20,1-91,1) frente a gastroenteritis grave por rotavirus causada por rotavirus del tipo G2P[4] durante el primer año de vida.

La eficacia protectora de Rotarix® para las gastroenteritis graves por rotavirus, a los 2 años de la vacunación, se

mantiene en tasas muy elevadas para todos los serotipos circulantes⁵⁹ (tabla 2).

Rotarix® está indicada en la inmunización activa de niños a partir de las 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus de los tipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. La vacuna se presenta en formulación oral liofilizada para reconstituir con un *buffer*. El esquema vacunal consta de 2 dosis. La primera dosis debe administrarse a partir de las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debe estar finalizada a las 24 semanas de edad⁵⁸.

Rotarix® puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas (incluida la vacuna hexavalente DTPa-HBV-IPV/Hib): vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis de célula completa (DTPw), vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica conjugada C⁶⁰. Aunque la administración concomitante con la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) puede disminuir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna de rotavirus, no hay evidencia de que la protección clínica disminuya con la administración simultánea de estas 2 vacunas. No hay datos relativos a la intercambiabilidad de Rotarix® con otra vacuna frente a rotavirus. Los datos limitados en 140 recién nacidos prematuros indican que puede administrarse a estos niños; sin embargo, podría observarse una menor respuesta inmunológica y no se conoce el nivel de protección clínica⁵⁸.

La vacuna está incorporada al Programa Nacional de Vacunación de Brasil, El Salvador, Panamá, Venezuela y México, y está comercializada en Latinoamérica, Europa y Australia. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su comercialización en febrero de 2006. En Estados Unidos está pendiente de aprobación por la FDA. En

TABLA 2. Principales características de las vacunas antirrotavirus licenciadas en España

Nombre comercial	Rotarix®	Rotateq®
Laboratorio productor	GlaxoSmithKline Biologicals	Merck & Co., Inc. (Estados Unidos)
Laboratorio distribuidor	GlaxoSmithKline Biologicals	Sanofi Pasteur MSD (Europa)
Tipo de vacuna	Monovalente humana atenuada	Pentavalente resortante bovina-humana
Cepa vacunal	Humana RIX4414 (G1P[8])	Bovina WC3 (G6P[7])
Serotipos incluidos	G1P[8]	Recombinantes bovino-humano G1, G2, G3, G4, P[8]
Carga viral vacunal/dosis	No menos de 10^6 CCID ₅₀	G1 × WC3 (no menos de $2,2 \times 10^6$ UI) G2 × WC3 (no menos de $2,8 \times 10^6$ UI) G3 × WC3 (no menos de $2,2 \times 10^6$ UI) G4 × WC3 (no menos de $2,0 \times 10^6$ UI) P[8] × WC3 (no menos de $2,3 \times 10^6$ UI) (UI = unidades infecciosas)
Sustrato de atenuación vacunal	Células Vero	Células Vero
Presentación	Liofilizada para reconstituir con <i>buffer</i>	Líquida con <i>buffer</i>
Vía de administración	Oral	Oral
Número de dosis	2	3
Volumen/dosis	1 dosis = 1 ml	1 dosis = 2 ml
Sacarosa (mg)/dosis	9 mg	1.080 mg

(Continúa)

TABLA 2. Principales características de las vacunas antirrotavirus licenciadas en España (Continuación)

Pauta de administración	Primera dosis: a partir de las 6 semanas de edad Segunda dosis: intervalo 4-8 semanas Edad máxima segunda dosis: 24 semanas	Primera dosis: 6-12 semanas de edad Segunda y tercera dosis: intervalo 4-10 semanas Edad máxima tercera dosis: 26 semanas
Indicaciones de vacunación ^{58,65}	Indicada para la inmunización activa de niños a partir de 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a infección por rotavirus En ensayos clínicos, se ha demostrado la eficacia frente a la gastroenteritis debida a rotavirus de los tipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]	Indicada para la inmunización activa de niños a partir de las 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a infección por rotavirus La eficacia frente a la gastroenteritis debida a rotavirus de los tipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] se ha demostrado en ensayos clínicos
Población de los estudios pivotaes ^{55,61}		
Número de pacientes	63.225 lactantes	68.038 lactantes
Procedencia geográfica	11 países de Latinoamérica y Finlandia	Estados Unidos, Finlandia, Alemania, Bélgica, Suecia, Italia, Taiwán y 4 países de Latinoamérica
Nivel socioeconómico	Bajo/medio	Medio/alto
Evaluación clínica de la enfermedad en los estudios de eficacia	Escala de Vesikari de 20 puntos máximos de evaluación. Puntuación > 11 puntos indica enfermedad grave	Escala de Clark de 24 puntos máximos de evaluación. Puntuación > 16 puntos indica enfermedad grave
Eficacia en los estudios pivotaes ^{55,61}		
Disminución hospitalización por GEA de cualquier etiología	42% (IC del 95%, 28,6-53,1)	58,9% (IC del 95%, 51,7-65)
Disminución hospitalización por GEA por rotavirus (RV)	85% (IC del 95%, 69,6-93,5)	95,8% (IC del 95%, 90,5-98,2)
Disminución GEA grave por RV	84,7% (IC del 95%, 71,7-92,4)	98% (IC del 95%, 88,3-100)
Eficacia en el estudio Europeo 036 ⁵⁷		
Disminución hospitalización por GEA de cualquier etiología	87,1% (IC del 95%, 79,6-92,1)	
Disminución hospitalización por GEA por rotavirus (RV)	100% (IC del 95%, 81,8-100)	
Disminución GEA grave por RV	95,8% (IC del 95%, 89,6-98,7)	
Eficacia en GEA grave por serotipos de RV en Europa, a los 2 años de la vacunación ^{59,64}	G1P[8]: 96% (IC del 95%, 90-99) G2P[4]: 86% (IC del 95%, 24-98) G3P[8]: 94% (IC del 95%, 53-100) G4P[8]: 95% (IC del 95%, 68-100) G9P[8]: 85% (IC del 95%, 72-93)	G1P[8]: 95% (IC del 95%, 91-97) G2P[4]: 100% (IC del 95%, < 0-100) G3P[8]: 100% (IC del 95%, 64-100) G4P[8]: 87% (IC del 95%, 47-99) G9P[8]: 100% (IC del 95%, 67-100)
Inmunogenicidad/seroconversión	Después de 2 dosis: 95-100% de los vacunados presenta anticuerpos IgA anti-rotavirus	Después de 3 dosis: 95% de los vacunados presenta anticuerpos IgA anti-rotavirus
Eliminación fecal de rotavirus vacunal y/o antígeno viral	Tras la primera dosis: 50% de los vacunados Tras la segunda dosis: 4% de los vacunados	Tras la primera dosis: 8,9% de los vacunados Tras la tercera dosis: 0,3% de los vacunados
Seguridad vacunal en estudios pivotaes (invaginación intestinal) ^{55,61}	Invaginación intestinal en los 31 días siguientes a cualquier dosis de vacuna (13 casos): 6 casos en vacunados y 7 casos en el grupo placebo (diferencia en el riesgo: -0,32/10.000 lactantes [RR = 0,85]). Sin aumento del riesgo Invaginación intestinal pasados 31 días de la vacunación (12 casos): 3 casos en vacunados y 9 casos en el grupo placebo (diferencia en el riesgo: - 1,91/10.000 lactantes). Sin aumento del riesgo Invaginación intestinal en los 100 días siguientes a la vacunación (25 casos totales): 9 casos en vacunados y 16 casos en el grupo placebo (diferencias en el riesgo: -2,23/10.000 lactantes [RR = 0,56]). Sin aumento del riesgo	Invaginación intestinal en los 42 días siguientes a cualquiera de las dosis (11 casos totales): 6 casos en vacunados y 5 casos en el grupo placebo (RR = 1,6) Invaginación intestinal en el año siguiente a la primera dosis de vacunación (27 casos totales): 12 casos en vacunados y 15 casos en el grupo placebo (RR = 0,8). Sin aumento del riesgo

TABLA 2. Principales características de las vacunas antirrotavirus licenciadas en España (Continuación)

Seguridad vacunal en estudios de post-comercialización⁶³		Invaginación intestinal en los 1-7 días siguientes a la vacunación: 11 casos comunicados frente a 17 casos esperados. RR = 0,61 (IC del 95%: 0,29-1,18). Sin aumento del riesgo Invaginación intestinal en los 1-21 días siguientes a la vacunación: 17 casos comunicados frente a 52 casos esperados. RR = 0,32 (IC del 95%: 0,17-0,55). Sin aumento del riesgo
Contraindicaciones vacunales (además de las generales de todas las vacunas)	Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o después de una administración previa de vacuna frente a rotavirus Historia previa de invaginación intestinal Malformación congénita gastrointestinal Inmunodeficiencia No se recomienda a lactantes con infección asintomática por el VIH	Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o después de una administración previa de vacuna frente a rotavirus Historia previa de invaginación intestinal Malformación congénita gastrointestinal Inmunodeficiencia No se recomienda a lactantes con infección asintomática por el VIH Intolerancia a la fructosa, problemas de malabsorción de glucosa/galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa
Precauciones vacunales (además de las generales de todas las vacunas vivas)	Precaución de vacunación a contactos de inmunodeprimidos y de embarazadas	Precaución de vacunación a contactos de inmunodeprimidos y de embarazadas
Vacunación en prematuros	Sí No se conoce el nivel de protección clínica	Sí No se conoce el nivel de protección clínica
Coadministración con otras vacunas parenterales del calendario vacunal infantil	Sí (DTPa, DTPw, Hib, VPI, hepatitis B, neumococo conjugado, meningococo C conjugado)	Sí (DTPa, DTPw, Hib, VPI, hepatitis B, neumococo conjugado) Ausencia de datos publicados en la coadministración con la vacuna conjugada de meningococo C
Profilaxis postexposición	No se dispone de datos	No se dispone de datos
Intercambiabilidad	No demostrada	No demostrada

IC: intervalo de confianza; UI: unidades infecciosas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

la tabla 2 se muestran las principales características de esta vacuna.

Vacuna pentavalente resortante de rotavirus bovino-humano (Rotateq[®])

Se trata de una vacuna pentavalente resortante de rotavirus bovino-humano, que usa como cepa donante la de rotavirus bovino WC3, y contiene 5 cepas resortantes bovinas-humanas que expresan la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los serotipos G1, G2, G3 y G4, y la proteína VP4 del rotavirus humano correspondiente al genotipo P[8] (Rotateq[®], Laboratorios Merck & Co., Inc.).

El estudio pivotal de eficacia y seguridad en fase III (REST)⁶¹ se llevó a cabo en 68.038 lactantes sanos que fueron asignados aleatoriamente y de forma enmascarada a doble ciego. El grupo vacunal (34.035 lactantes) recibió 3 dosis orales de vacuna en intervalos de 4-10 semanas, comenzando entre las 6 y las 12 semanas de edad. El grupo placebo estuvo constituido por 34.003 lactantes. En la valoración de la eficacia vacunal, mediante la escala de valoración de Clark⁶², la vacuna redujo las necesidades de hospitalización y de acudir a los servicios de urgencias en relación con las gastroenteritis por rotavirus de los serotipos G1-G4 acaecidas 14 días o más después de la tercera dosis, en un 94,5% (IC del 95%, 91,2-96,6). En un subgrupo de 5.673 sujetos, la eficacia frente a cualquier gastroenteritis por rotavirus de los serotipos G1-G4 durante la primera temporada completa del rotavirus tras la vacunación

fue del 74% (IC del 95%, 66,8-79,9), y la eficacia frente a la gastroenteritis grave fue del 98% (IC del 95%, 88,3-100). La vacuna redujo las consultas clínicas por gastroenteritis por rotavirus de los serotipos G1-G4 en un 86% (IC del 95%, 73,9-92,5). La eficacia por serotipos G para la protección frente a cualquier gravedad de la diarrea por rotavirus fue del 74,9% para G1, del 63,4% para G2, del 82,7% para G3, del 48,1% para G4 y del 65,4% para G9.

En el estudio⁶¹ se utilizó un sistema de vigilancia activa para identificar a los niños que presentasen acontecimientos adversos serios a la vacunación, especialmente el desarrollo de invaginación intestinal. En el análisis de seguridad, desarrollado en un subgrupo de 9.605 sujetos, no hubo diferencias, en general, tras la administración de la vacuna en la incidencia de fiebre, diarrea o vómitos entre el grupo vacunado y el grupo control. Se produjo una invaginación intestinal en los 42 días siguientes a cualquiera de las dosis de vacuna en 11 casos: 6 casos en el grupo de vacunados y 5 casos en el grupo placebo (riesgo relativo [RR] = 1,6; IC del 95%, 0,4-6,4). En el seguimiento durante el año siguiente a la primera dosis de vacunación se observaron 27 casos: 12 casos en vacunados y 15 casos en el grupo placebo (RR = 0,8). El riesgo de invaginación intestinal fue similar en los pacientes vacunados y en los receptores de placebo. En un estudio posterior⁶³ de poscomercialización, realizado durante el período comprendido entre febrero de 2006 y febrero de 2007, en el que se comunicaron al VAERS los casos de invaginación intesti-

nal observados en pacientes vacunados, se describe la aparición de 11 casos de invaginación intestinal en vacunados en los 1-7 días siguientes a la vacunación, cuando lo estadísticamente esperado eran 17 casos (RR = 0,61; IC del 95%, 0,29-1,18), y en el período de los 1-21 días siguientes a la vacunación se comunicaron 17 casos en vacunados frente a 52 casos esperados (RR = 0,32; IC del 95%, 0,17-0,55). Se concluye que el número de casos de invaginación intestinal tras la vacunación con RotaTeq® no excede el número de los casos esperados sin vacunación, y no se observa ninguna asociación entre la vacunación y el desarrollo posterior de invaginación en los 1-21 días posteriores.

La eficacia protectora de RotaTeq® para las gastroenteritis graves por rotavirus, a los 2 años de la vacunación, se mantiene en tasas muy elevadas para todos los serotipos circulantes⁶⁴ (tabla 2).

RotaTeq® se presenta en formulación oral líquida, de la que deben administrarse 3 dosis. La primera dosis puede aplicarse a partir de las 6 semanas de edad y no más tarde de las 12 semanas. Debe haber intervalos de al menos 4 semanas entre dosis. Las 3 dosis deben administrarse antes de las 26 semanas de edad. La vacunación está indicada para la inmunización activa de niños a partir de las 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus de los tipos G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] y G9P1[8]⁶⁵. La vacuna puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas (incluida la vacuna hexavalente [DTPa-VHB-VPI/Hib]): vacuna frente a difteria-tétanos-pertussis acelular (DTPa), vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna frente a la polio inactivada (VPI), VHB y vacuna antineumocócica conjugada^{65,66}.

La administración concomitante con la vacuna conjugada antimeningocócica C no se ha estudiado todavía, y tampoco la administración concomitante de la vacuna frente a la polio oral (VPO), por lo que no debe administrarse en las 2 semanas posteriores a una dosis de VPO. No hay datos relativos a la intercambiabilidad de RotaTeq® con otra vacuna frente a rotavirus. Datos limitados en 1.007 niños prematuros indican que RotaTeq® puede administrarse a niños prematuros; sin embargo, no se conoce el nivel de protección clínica⁶⁵.

La vacuna fue autorizada por la FDA en Estados Unidos. En febrero de 2006 y en agosto el ACIP publicó las recomendaciones sobre su utilización, indicando la vacunación rutinaria de los niños americanos sanos a los 2, 4 y 6 meses de edad⁶⁷. En la UE se aprobó por la EMEA en junio de 2006. En la tabla 2 se muestran las principales características de esta vacuna.

Bibliografía

- Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, editors. *Field's virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1657-708.
- Parashar UD, Gibson CH, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:304-6.
- Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:7S-11S.
- The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006;44:1-9.
- Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M, por el REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007;195:4S-16S.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:565-72.
- Calderón S. Incidencia de diarreas en una cohorte de niños en la ciudad de Sevilla. *An Esp Pediatr*. 1990;32:114-8.
- Velasco AC, Mateos ML, Mas G, Pedraza A, Díez M, Gutiérrez A. Three-year prospective study of intestinal pathogens in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 1984;20:290-2.
- Wilhelmi I, Mier C, Román E, Colomina J, Prat J, Sánchez-Fauquier A. The molecular epidemiology of the rotavirus in Spanish children. The Rotavirus Study Group (GER). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:509-14.
- Visser LE, Cano PR, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr*. 1999;88:72-6.
- Rodríguez CJ, Peñalver B, Curros Novo MC, Pavon BP, Alonso AC, Fraga JM. Rotavirus: clinical and epidemiological study in hospitalized children under two years of age. *An Esp Pediatr*. 1996;45:499-504.
- Cilla G, Pérez GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for rotavirus gastroenteritis in Gipuzkoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:834-5.
- Cilla G, Pérez E, López MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect*. 2000;125:677-83.
- Gil de Miguel A, Carrasco P, Esteban J, San Martín M, González A. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, período 1999-2000. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:530-5.
- Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M, por el REVEAL Study Group. Distribution of Rotavirus Genotypes in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007;195:17S-25S.
- Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Solé M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, et al. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1536-41.
- Román E. Vacunación frente a rotavirus. *Bol Pediatr*. 2006;46:185-91.
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006;368:323-32.
- Buttery JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:253-8.
- Conner ME, Zarley CD, Hu B, Parsons S, Drabinski D, Greiner S, et al. Virus-like particles as a rotavirus subunit vaccine. *J Infect Dis*. 1996;174:88S-92S.
- Ciarlet M, Crawford SE, Barone C, et al. Subunit rotavirus vaccine administered parenterally to rabbits induces active protective immunity. *J Virol*. 1998;72:9233-46.
- Jiang B, Estes MK, Barone C, et al. Heterotypic protection from rotavirus infection in mice vaccinated with virus-like particles. *Vaccine*. 1999;17: 1005-13.
- Herrmann JE, Chen SC, Fynan EF, Santoro JC, Greenberg HB, Wang S, et al. Protection against rotavirus infections by DNA vaccination. *J Infect Dis*. 1996;174:93S-7S.
- Yang K, Wang SH, Chang KO, Lu SH, Saif LJ, Greenberg HB, et al. Immune responses and protection obtained with rotavirus VP6 DNA vaccines given by intramuscular injection. *Vaccine*. 2001;19:3285-91.
- Coffin SE, Klinek M, Offit PA. Induction of virus-specific antibody production by lamina propria lymphocytes following intramuscular inoculation with rotavirus. *J Infect Dis*. 1995;172:874-8.
- Conner ME, Crawford SE, Barone C, Estes MK. Rotavirus vaccine administered parenterally induces protective immunity. *J Virol*. 1993;67:6633-41.
- Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA, por el US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA*. 1995;273: 1191-6.
- 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. *Pediatrics*. 1996; 97:7-13.
- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael Y. 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;174:65S-72S.
- Pérez-Schael I, Guntinas MJ, Pérez M, Pagone V, Rojas AM, González R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med*. 1997;337:1181-7.
- Santosham M, Moulton LH, Reid R, Croll J, Weatherholt R, Ward R, et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr*. 1997;131:632-8.

32. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomized placebo-controlled trial of rhesus human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*. 1997;350:1205-9.
33. Staat M, Cortese M, Bresee J, Begue R, Vitek C, Rhodes P, et al. Rhesus rotavirus vaccine effectiveness and factors associated with receipt of vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1013-8.
34. Lanata CF, Midthun K, Black RE, Butron B, Huapaya A, Penny ME, et al. Safety, immunogenicity and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Perú. *J Infect Dis*. 1996;174:268-75.
35. Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, De Freitas RB, Oliveira CS, Bellesi N, et al. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belem, Brazil. *Bull WHO*. 1996;74:491-500.
36. Dagan R, Kassir I, Sarov B, Midthun K, Davidson BL, Vesikari T, et al. Safety and immunogenicity of oral tetravalent human-rhesus reassortant rotavirus in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:991-6.
37. Dennehy PH, Rodgers GC Jr, Ward RL, Markwick AJ, Mark M, Zito ET, por el US Rhesus Rotavirus Vaccine Study Group. Comparative evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two dosages of oral tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1012-8.
38. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus disease: Guidelines for use of Rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 1998;102:1483-91.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999; 48:1-23.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States 1998-1999. *MMWR*. 1999;48: 577-81.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR*. 1999;48:1007.
42. Kramarz P, France EK, Destefano F, Black SB, Shinefield H, Ward JI, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:410-6.
43. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344:564-72.
44. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis*. 2003;187:1301-8.
45. Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, Niu MT, Wharton M. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics*. 2001;107:97E-102E.
46. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, et al. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis*. 2005;192:36S-43S.
47. Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:20-5.
48. Bines JE. Intussusception and rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24:3772-6.
49. Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr*. 2006;149:452-60.
50. Lynch M, Shieh WJ, Bresee JS, et al. Intussusception after administration of the rhesus tetravalent rotavirus vaccine (Rotashield): the search for a pathogenic mechanism. *Pediatrics*. 2006;117:827e-32e.
51. Simonsen L, Taylor RJ, Kapikian AZ. Rotavirus vaccines. *N Engl J Med*. 2006;354:1747-51.
52. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 1999;354:287-90.
53. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:937-43.
54. Salinas B, Pérez-Schael I, Lindares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero L, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. A randomized placebo-controlled trial in Latin America infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:807-16.
55. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, Breuer T, Costa S, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
56. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:259-67.
57. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen S, et al. Human rotavirus vaccine Rotarix™ (Rix4414) is highly efficacious in Europe [abstract 475]. 24th ESPID. Basel: 3-5 de mayo de 2006; pág. 235
58. Ficha Técnica Rotarix. EMEA 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/H-639-PI-es.pdf>
59. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. RIX4414 (Rotarix™) is highly effective against severe RVGE caused by specific rotavirus types during the first two years of life. Abstract n.º 668. 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Diego, California. October 2007.
60. Tejedor JC, Díez Delgado J, Aristegui J, Mares J, Alzua J, De la Fuente E, et al. Rotarix® (Rix4414), an oral human rotavirus vaccine, is highly immunogenic when co-administered with a *Neisseria meningitidis* serogroup C vaccine (Meningitec®) in healthy infants from Spain [abstract 456]. 24th ESPID. Basel: 3-5 de mayo de 2006; pág 235.
61. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.
62. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Plotkin S. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis*. 1988;158:570-87.
63. Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq™ vaccination: United States, February 1, 2006-February 15, 2007. *MMWR*. 2007;56:218-22.
64. Vesikari T, Van Damme P, Gohefors L, Goveia M, Dallas M, Itzler R, Heaton P. Efficacy of Rotateq® to reduce any severity and severe rotavirus disease in Europe. Abstract to 25th International Congress of Pediatrics (ICP). Athens, Greece. August 30, 2007.
65. Ficha Técnica RotaTeq. EMEA 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rotateq/H-669-PI-es.pdf>
66. Rodríguez ZM, Goveia MG, Stek JE, Dallas MJ, Boslego JW, DiNubile MJ, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:221-7.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2006;55: 1-13.