



VACUNA PARA ROTAVIRUS

Autora:

Dra. Miriam E. Bruno

Objetivos

- Conocer el riesgo de morbilidad relacionada a la infección por Rotavirus
- Conocer las características de las vacunas para Rotavirus
- Analizar la eficacia para la prevención de las diarreas graves por Rotavirus
- Señalar los eventos adversos serios probables
- Establecer la importancia de la vigilancia post-vacunación.

Caracteres del agente y sus aspectos epidemiológicos

El Rotavirus es un virus que pertenece a la familia *Reoviridae*. Tiene un diámetro de 70 a 90 nm, Son virus sin envoltura, con un genoma compuesto por con 11 segmentos de ARN de doble cadena rodeado de tres capas proteicas concéntricas. Posee capsómeros que se irradian desde la cápside más interna a la más externa como espículas y le da la morfología característica de rueda en la microscopía electrónica a la que debe su nombre (Rota=rueda). Fue descubierto por primera vez en humanos por Ruth Bishop en 1973 en muestras de biopsia duodenal realizadas en niños australianos con diarrea aguda.

No es exclusivo del hombre y también puede infectar a animales como vacas, cerdos, aunque las cepas generalmente son diferentes.

Se han identificado 7 grupos antigénicos (A a G), de los cuales sólo los grupos A, B y C infectan a los humanos y de ellos el grupo A es el más frecuente. Las cepas se tipifican en base a dos proteínas de la cápside externa, VP4 y VP7, que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y determinan el serotipo. Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan G y los definidos por la sensibilidad a las proteasas de la VP4, se denominan P, estableciéndose un sistema de tipificación doble. Se han reconocido 23 genotipos G y 31 genotipos P.

De la combinación de los 11 segmentos de genes se forman genogrupos, siendo tres los más frecuentemente encontrados. El grupo más común es el Wa-like que comprende a la mayoría de las cepas de Rotavirus de serotipos G1, G3, G4 y G9, mientras que el genogrupo DS-1-like está compuesto principalmente por la cepa G2. Estos serotipos conjuntamente con las proteínas P1A[8] o P1B[4] representan aproximadamente el 90% de las cepas analizadas en el mundo. Además, es importante debido a que está bien establecida la protección cruzada contra las cepas del mismo genogrupo pero no entre las cepas de diferentes genogrupos.

Hay algunos indicios que los genes de virus que infectan a los animales se pueden reordenar e infectar a los humanos.



La principal vía de transmisión es la fecal-oral y afectan con igual frecuencia a los niños de países desarrollados y en vías de desarrollo. También, se ha sugerido la transmisión por vía respiratoria del virus pero no se cuenta con evidencia concreta que avale esa hipótesis. Es estable en el ambiente y se elimina durante aproximadamente 1 semana por materia fecal, pudiendo ser más prolongada en inmunocomprometidos. Considerando que, mientras la dosis infectiva es de $10^3 - 10^7$ /ml y en una infección aguda se encuentra más de 100.000 millones/ml de materia fecal, se facilita la diseminación intra-familiar, dentro de hospitales, guarderías y otras instituciones. Puede ocurrir de persona a persona, a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados y contacto con superficies contaminadas.

La enfermedad es más prevalente durante los meses más fríos del año en los climas templados, con una variación estacional menos pronunciada en los climas tropicales.

Los rotavirus se adhieren al epitelio intestinal y se replican en los enterocitos maduros de las vellosidades en las primeras porciones del intestino. Luego de un período de incubación de 1 a 3 días, la infección se disemina hacia el íleon. Las lesiones en las vellosidades de la mucosa llevan a una alteración en la absorción de Na^+ y agua, además de la disminución de disacaridasas, lo que incrementa la carga osmótica intestinal. También se ha identificado un incremento en los niveles de prostaglandinas E2, lo que sugiere que podría agregarse la estimulación de secreción desde las células intestinales. Otro mecanismo que estaría colaborando en la patogenia de la diarrea es la participación de una proteína viral no estructural NSP4 que actúa como enterotoxina en forma similar a las exotoxinas bacterianas. Durante episodios de gastroenteritis grave por rotavirus se ha detectado viremia o antigenemia,

Algunas infecciones por rotavirus pueden ser asintomáticas, lo que sugiere que existen factores virales y del hospedero que se relacionan con la gravedad de la diarrea. Las condiciones que presentan mayor riesgo son la malnutrición y la edad en la que adquieren la infección, ya que en estas situaciones la recuperación del epitelio intestinal es más lenta con el consecuente trastorno en la absorción. Además, otro grupo a considerar son los niños con infección por VIH que presentan una incidencia 3 veces mayor que los niños no infectados.

En los adultos las infecciones generalmente son asintomáticas, pero en algunas ocasiones puede causar enfermedad, principalmente ante la exposición de serotipos diferentes como en las diarreas del viajero. También se debe considerar en esta situación a los inmunocomprometidos.

Los síntomas más frecuentes son la diarrea y vómitos, presentes en aproximadamente el 85% de los episodios, pueden de magnitud variable. Las deposiciones generalmente son acuosas, 5 a 10 por día, sin sangre, aunque a veces pueden observarse algunas estrías sanguinolentas. En los casos graves son causa de deshidratación con riesgo de mortalidad si no se hidrata rápidamente al niño. Los primeros días puede haber fiebre que cede dentro de las 48 – 72 hs, al igual que los vómitos, mientras que la diarrea se prolonga por 5 a 8 días en niños con adecuada nutrición y función inmunológica.

Además de los síntomas de gastroenteritis se puede observar elevación transitoria de las enzimas hepáticas y síntomas sistémicos como respiratorios, circulatorios y encefalitis.



La mayoría de las madres tienen anticuerpos contra rotavirus que pasan la barrera placentaria y puede proteger a los neonatos, por lo cual los niños pueden tener infecciones asintomáticas o leves los primeros meses de vida. Una consideración aparte son los prematuros que pueden presentar mayor riesgo de infecciones sintomáticas por el menor pasaje de anticuerpos en los últimos meses de gestación.

La lactancia materna a través de la lactaderina protege contra la infección sintomática por *Rotavirus*. Esta protección es de 50% en los menores de 6 meses y 40% en menores de 1 año.

El primer episodio de gastroenteritis por Rotavirus es el que se presenta con mayor severidad clínica, disminuyendo la gravedad en los episodios subsiguientes. La mayoría de las infecciones sintomáticas se observan entre los 3 meses y los 2 años, con una mayor incidencia entre los 7 y 15 meses de edad. En estudios longitudinales se demostró que la infección primaria por rotavirus genera una protección natural contra las re-infecciones y esta protección es mayor para las formas graves.

La protección clínica está relacionada a la respuesta inmunológica local y sistémica y/o inmunidad celular. Las infecciones por rotavirus, tanto primaria como las secundarias, desencadena la producción de anticuerpos IgA, IgM e IgG en suero, secreciones intestinales y saliva.

Las observaciones indican que la inmunidad intestinal protege contra la diarrea por rotavirus y algunos autores han indicado que la respuesta de la IgA secretoria específica es pronóstico de la inmunidad clínica. Hay controversia sobre la relación entre los niveles séricos de anticuerpos y la protección de la infección.

Situación epidemiológica en Latinoamérica y en Argentina

Los *Rotavirus* son uno de los principales agentes que ocasionan gastroenteritis y casi todos los niños se infectan antes de los 5 años de vida.

En los menores de 2 años, mientras que en los países o áreas desarrollados la diarrea por rotavirus es la causa más frecuente en los niños con gastroenteritis que requieren atención médica, internación o bien, pérdida de días de trabajo de los padres, con baja la incidencia de mortalidad; en los países en vías de desarrollo o áreas con escasos recursos es una causa importante de morbi-mortalidad por deshidratación.

En América Latina las infecciones por rotavirus causan aproximadamente 15.000 muertes y 75.000 internaciones anuales. En pacientes internados, la mediana de detección de rotavirus fue 31% (16%-52%). En los países que presentaron frecuencia mas baja (Brasil, Venezuela y Uruguay), se incluyeron niños de mayor edad. En trabajos que evaluaron pacientes ambulatorios, la mediana de detección de rotavirus fue 30,5% (4% - 42%). Aquellos estudios que emplearon ELISA como método de detección tuvieron tasas más altas que los que utilizaron electroforesis en gel. Cuando se analizaron los pacientes internados y ambulatorios en conjunto la diferencia fue significativa. Entre 20% y 60% de los casos de rotavirus fueron en menores de seis meses de edad y 90%, en menores de dos años. En Colombia y Venezuela (países tropicales) aproximadamente 80% de los niños tenía entre 6 y 11 meses de edad mientras que en Brasil y



Paraguay estuvo incluido el 40% a 50% en esa edad. En la mayoría de los países el rotavirus se detectó durante de todo el año. Tanto en las ciudades tropicales como en las ubicadas en regiones templadas hubo picos invernales.

Según algunos datos publicados la incidencia de diarrea por rotavirus en menores de 5 años oscila en los rangos de 0.17 – 0.8/episodios/por niño/año.

La información publicada por la red de vigilancia de internaciones por diarreas en menores de 5 años, en 11 países de América latina y Caribe en el período 2005 – 2007 refiere que de 9.817 muestras estudiadas en el 15,8% se detectó rotavirus. El rango de la mediana fue de 24% en Surinam a 47% en Guatemala.

El riesgo de mortalidad relacionada a diarrea por rotavirus fue mayor en los países con menores recursos económicos como Bolivia (1/1160 niños), Guyana (1/1296 niños) y Guatemala (1/1638 niños). Los genotipos detectados más frecuentemente fueron G1 P[8] 32%, G9 P[8] 21% y G2 P[4] 18%. Otros genotipos informados fueron G8 P[8] casi 10% y no tipificables 6%. En el 4,4% se identificó una infección con dos genotipos diferentes.

Las combinaciones poco habituales fueron diferentes de los distintos países. La detección del serotipo el G9 fue variable y de aparición en los últimos años, como el genotipo G9 P[4] identificado en la década de 90' en Brasil y reportado posteriormente en 2009 - 2010 en Honduras, Méjico y Guatemala. En algunos países han surgido otros serotipos infrecuentes, posiblemente por reordenamiento en el contacto con serotipos de animales.

Estudios realizados en Argentina durante los años 1996-1998 informaron que el 42% de las internaciones por diarrea en menores de 3 años se deben a *Rotavirus*. En una evaluación más reciente, en el que se analizó el costo-eficacia de la vacunación para rotavirus, se consideró la carga de enfermedad en los menores de 5 años, en el período 2007-2008, teniendo en cuenta la información disponible en los sistemas de notificación a nivel nacional. Se estimaron el 38,5% de los niños tuvieron una consulta ambulatoria por diarrea o gastroenteritis, el 2% requirió internación y mortalidad por gastroenteritis por rotavirus del 0,14%. La distribución de enfermedad y mortalidad considerada de acuerdo a la edad fue 6.6% en menores de 6 meses, 19.9% en niños de 6 a 11 meses, 38.5% en los de 12 a 23 meses, 4.5% en los de 24 a 36 meses y 2% en los niños de 36 a 59 meses de edad.

Desde el año 2009 el Laboratorio Nacional de Referencia para Gastroenteritis Virales del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán), adoptó la estrategia de notificación a través del Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) con el objetivo específico de implementar la vigilancia de rotavirus a nivel nacional. Durante el período 2009-2011 de las muestras que ingresaron para estudio resultaron positivas para rotavirus el 28,5%. Considerando la prevalencia global desagregada por año, fue de 33,3%, 26,9% y 28,2% para los años 2009, 2010 y 2011, respectivamente. La mayor proporción fueron muestras de niños menores de 2 años. La prevalencia de rotavirus para cada región del país se mantuvo con tasas relativamente constantes, con la mayor prevalencia en la región del norte (43%) y la menor en el sur (24%).

Los genotipos más prevalentes fueron variando detectándose con mayor frecuencia G3P[8] y G12P[8] en el año 2009 G3P[8] al años siguiente. En 2011 las asociaciones G2P[4] y G3P[8]



fueron las más prevalentes (44,0% y 30,4%, respectivamente). Otro dato a destacar es que el patrón de distribución regional de los genotipos circulantes en cada año no fue homogéneo.

Otro estudio publicado recientemente en el que se evaluó la epidemiología molecular de los rotavirus, de muestras obtenidas en una institución de la Provincia de Buenos Aires y un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, en el período 2008-2011. Los datos más relevantes fueron que el genotipo G12P[8] emergió en el 2008 alcanzando la máxima frecuencia en el 2009 (44%) y la alta prevalencia del genotipo G2 en el año 2011 (85,3%) después de casi 8 años de circulación continua.

El rotavirus es también una importante causa de diarrea nosocomial. En un estudio se comprobó la reducción de los episodios de infección hospitalaria por rotavirus de 5,9 episodios/1.000 egresos a 2,2 cuando se incrementa el lavado de manos del 62% al 81% y el uso de gel alcohólico de 4% a 29%.

En algunos países, si bien la mortalidad por diarrea fue disminuyendo en los últimos años relacionada con las medidas sanitarias, no fueron suficientes. Teniendo en cuenta que las diarreas de origen viral no están asociadas a las condiciones socioeconómicas y la protección contra ellas surge de la memoria inmunológica, las vacunas serían una herramienta útil para su control.

La vacuna contra el Rotavirus ha sido declarada prioritaria por la OPS para su incorporación en Calendarios Nacionales de Latinoamérica.

Brasil fue el primer país que incorporó la vacuna para Rotavirus al calendario Nacional y hasta la actualidad se ha incluido en Panamá, Venezuela, México, Costa Rica, El Salvador y Nicaragua en el 2006, Ecuador en el 2007, Bolivia en el 2008 y Colombia, Honduras, Perú, Islas Caimán y Guyana en el 2009. En Estados Unidos, en el 2006 la Academia Americana de Pediatría recomendó la administración de la vacuna en los menores de 6 meses. En la actualidad su utilización se ha ido extendiendo en todos los continentes y se encuentra incorporada al Calendario de vacunación en aproximadamente 80 países.

Agente inmunizante

El desarrollo de vacunas contra rotavirus se inició a mediados de la década de 1970 basadas en la atenuación de virus vivos provenientes de cepas animales relacionados antígenicamente. En 1998 se autorizó en Estados Unidos la vacuna tetravalente (Rota-Shield) que se desarrolló con la cepa *rhesus* e introduciendo los genes de la cápside externa que codifican VP4 y VP7 en el virus madre creando cepas que generen protección específicas de serotipo (G1, G2, G3, G4). Esta vacuna fue retirada antes del año de su comercialización debido a un evento adverso, poco frecuente pero probablemente relacionado, que fue la invaginación intestinal. Estudios posteriores confirmaron la asociación entre la aplicación de la vacuna y la invaginación, pero el riesgo fue menor que el estimado inicialmente.

A partir de esta situación el desafío fue desarrollar una vacuna con alta eficacia como ésta pero con menos efectos adversos, para lo cual se requirieron estudios en grande escala.



En la actualidad existen dos vacunas aprobadas en los últimos años, la Vacuna monovalente humana G1 P1[8] (Rotarix®) y la vacuna pentavalente humano-bovino G1, G2, G3, G4 y P1 [8] (RotaTeq®). Las características de dichas vacunas son:

- **Vacuna monovalente de virus vivos atenuados** Vacuna a virus vivos humanos atenuados que contiene la cepa RIX4414. Monovalente, con especificidad G1 P1A[8], derivada de la cepa de origen 89-12. Comparte muchos antígenos de protección cruzada con serotipos G1, G3, G4, y G9 (la mayoría de los Rotavirus humanos aislados), que pertenecen al genogrupo Wa.

- Presentación como formulación líquida.
- Se conserva a 2°C – 8°C protegida de la luz.
- Tiene replicación intestinal y el virus se elimina por materia fecal entre el 15 y el 50% de los niños vacunados.

Después de la 1ª dosis se detectó eliminación en materia fecal en el 50% - 80% de los niños al 7º día, 19 - 64% al 15º día, 0-24% al 30º día y 0 – 3% al 60º día aproximadamente.

Después de la 2ª dosis se detectó eliminación de antígeno en el 4%-18% al 7º día, 0-16% al 15º día, 0-1% al 30º día y 0% al 45º día aproximadamente.

La diseminación puede ser más prolongada en niños con inmunodeficiencia como la deficiencia de IgA.

- **Vacuna pentavalente a virus vivos atenuados** Vacuna a virus atenuado reasociado con virus bovino (WC3) y genes VP7 de cepas de serotipos humanos G1, G2, G3 y G4, y el VP4 de una cepa serotipo P1[8].

- Presentación como formulación líquida.
- Se almacena en temperatura de 2°C a 8°C protegida de la luz.
- No tiene replicación intestinal, habiéndose observado eliminación por materia fecal en el 13% de los vacunados con la 1ª dosis, siendo despreciable con las dosis posteriores.

No se han observado dificultades en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican conjuntamente con las Vacunas del Calendario nacional o bien con vacunas tales como antineumocócica o meningocócica conjugadas o vacunas acelulares.

En los estudios que evaluaron la administración conjunta con OPV no se observó interferencia para ninguno de los tres serotipos de poliovirus vaccinal. Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos para rotavirus, la seroconversión luego de haber completado el esquema es alto y se mantiene la eficacia para las gastroenteritis.

Indicaciones

En el año 2006 el Comité asesor de Inmunizaciones en Estados Unidos analizó la evidencia disponible sobre la implementación de la vacunación y modificó la recomendación relacionada a la edad máxima para la aplicación homologando ambas vacunas.

Esquemas. Vía y dosis.



- **Vacuna a virus vivos atenuados humanos:** Dos dosis por vía oral.
- **Vacuna pentavalente Humano-bovino:** Tres dosis por vía oral
- Edad mínima para aplicar la primera dosis: 6 semanas.
- Edad máxima para aplicar la primera dosis: 14 semanas y 6 días.
- Edad máxima para aplicar la última dosis: 8 meses 0 días.
- Intervalo mínimo entre dosis: 4 semanas.

Tabla: Intervalos de dosis y de edad para las vacunas de rotavirus

| Vacuna | RV5-Pentavalente humano-bovino | RV1-Monovalente humana |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------|
| N° de dosis | 3 | 2 |
| Edad recomendada | 2-4-6 meses de vida | 2-4 meses de vida |
| Mínima edad 1° dosis | 6 semanas | |
| Máxima edad 1° dosis | 14 semanas y 6 días | |
| Intervalo entre dosis | 4 semanas | |
| Máxima edad última dosis | 8 meses y 0 día | |

En Argentina se incorporó la vacuna para rotavirus al Calendario Nacional y considerando que se utilizaría la vacuna monovalente, se establecieron las recomendaciones basadas en los estudios del laboratorio productor con lo cual **la edad máxima para administrar la segunda dosis son los 6 meses 0 días de vida.**

Consideraciones generales:

- De ser posible el esquema de inmunización debe completarse con el mismo producto, sin embargo no debe diferirse la vacunación si no se cuenta con el mismo producto previamente aplicado o se desconoce el mismo. **En esta situación, continuar el esquema con el producto disponible respetando la edad máxima para completarlo, con dos dosis del mismo producto. Estudios publicados recientemente demostraron que la administración de esquemas mixtos de vacuna para rotavirus son seguros, con una respuesta inmunológica no inferior a los esquemas con una misma vacuna y adecuada eficacia.**
- Si el paciente vomita luego de la aplicación de la vacuna, no es necesario repetir la dosis de la misma. En el caso que el niño vomite o regurgite la mayor cantidad de la vacuna se podrá administrar nuevamente la dosis. Esta recomendación fue aprobada por la FDA y el ANMAT para Rotarix® y por la EMEA para Rotateq®.
- En aquellos niños a los que se les hubiese administrado, inadvertidamente, la primera dosis de vacuna después de las 15 semanas, se completará el esquema de acuerdo a las recomendaciones generales completando con la última dosis a los 8 meses 0 días.



- Los niños que hubieran presentado algún episodio de gastroenteritis por rotavirus deben completar el esquema de vacunación de acuerdo a las recomendaciones generales.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

- Vacuna a virus vivos atenuados humano:

Esta vacuna derivada de una cepa humana ha utilizado una cepa única del genogrupo Wa que incluye, como ya hemos dicho, la mayoría de las cepas circulantes. Por lo tanto la protección que generan estas vacunas no son sólo tipo-específicas sino que pueden tener protección cruzada.

La seroconversión con la primera dosis es de 75% - 86% y con la segunda dosis de 76% - 96%.

En estudios realizados en América latina (Brasil, México y Venezuela) la eficacia para las diarreas por rotavirus de cualquier severidad fue del 70% y para las diarreas graves fue del 86%, llegando a ser del 100% en los casos mayor gravedad. La eficacia fue similar para la enfermedad grave por serotipo G1 y no G1.

Se observó un 100% en la tasa de eficacia de hospitalizaciones por gastroenteritis por *Rotavirus* y el 42% de reducción global de hospitalización por todas las causas de diarrea.

Una evaluación del segundo año de seguimiento en Latinoamérica demostró que a pesar de un patrón diferente en las cepas circulantes, la vacuna proporcionó un 80,5% de protección para la enfermedad grave tanto para las ocasionadas por el serotipo G1 y no G1, como en la evaluación inicial.

En trabajos publicados evaluando la eficacia de la vacuna en la población general, el grupo de la Universidad de Witwatersrand en Johannesburgo informa una eficacia del 76,9% para la prevención de gastroenteritis grave en la población de Sudáfrica y el 49,4% en Malawi en los grupos que recibieron 2 o 3 dosis de vacuna comparando con placebo. Esta diferencia podría estar relacionada a la mayor diversidad de serotipos circulando en Malawi en el período evaluado. A pesar de esto el número de gastroenteritis evitadas por 100 niños vacunados al año fue mayor que en Sudáfrica.

Por otra parte en el estudio realizado en México evaluando mortalidad por diarrea se observó un descenso de aproximadamente el 50% en los menores de 12 meses y del 29% en el grupo de 12 a 23 meses luego de la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional

También en otros países de América Latina en las que se incorporó al Calendario Nacional la vacunación para rotavirus con esta vacuna demostró la reducción en los niños internados por diarrea de cualquier causa y diarrea por rotavirus, en un 40% - 55%, aún con coberturas del 60% - 70%.

La diferencia en la protección en diferentes áreas podría estar relacionada con la posibilidad de interferencia con mayores niveles de anticuerpos transferidos por la madre. Otra hipótesis es la interferencia a nivel intestinal de otros microorganismos en poblaciones con peores condiciones de higiene.



Por otra parte la eficacia en la protección de la diarrea grave por rotavirus parecería ser independiente del tipo G- y P-. El antígeno VP6, que es la proteína más abundante e inmunogénica del rotavirus, podría ser más relevante y es la que induce la producción de IgA sérica, por lo que se utiliza para medir la respuesta inmunológica.

- Vacuna pentavalente reasociada humana-bovino:

Considerando las características de esta vacuna, la respuesta específica de serotipo estaría brindando protección contra las cepas circulantes con mayor frecuencia.

La seroconversión de anticuerpos IgA séricos después de la tercera dosis de vacuna fue de 91% - 98%.

La eficacia para las diarreas por *Rotavirus* G1-G4 fue del 100% para las formas graves y 75% para las gastroenteritis independientemente de la severidad. Se observó una disminución del 96% de internaciones por Rotavirus G1-G4 y un 94% en las consultas a los Servicios de guardia. Durante el segundo año fue el 88% para las diarreas graves por RV G1-G4 y 63% para todas las gastroenteritis por *Rotavirus*.

Un estudio publicado con datos de seguimiento en niños al tercer año después de haber recibido vacuna pentavalente en Finlandia, informa la persistencia de la eficacia disminuyendo las internaciones por gastroenteritis por rotavirus y las consultas ambulatorias.

Analizando la eficacia entre la 1ª y 2ª dosis y entre la 2ª y 3ª dosis en las internaciones y consultas a guardia relacionadas a diarreas por rotavirus, se observó una menor tasa independientemente del serotipo relacionado, con 82% (IC 95%: 39–97%) y 84% (IC 95%: 54% – 96%), respectivamente.

Un estudio publicado recientemente evaluó en Estados Unidos la eficacia de la vacunación en niños que recibieron una o dos dosis de vacuna pentavalente. Se informa un 88% y 90% de eficacia respectivamente relacionada a las internaciones y consultas en guardia por diarrea por rotavirus, mientras que en relación a cualquier causa de diarrea fue de 44% y 40% en cada situación.

En la evaluación realizada en Estados Unidos por el Sistema de Vigilancia Nacional de virus respiratorios y entéricos comparando con las estaciones frías de 15 años previos a la incorporación de la vacuna para rotavirus en el Calendario Nacional, la actividad de rotavirus durante los mismos meses del 2007 y 2008 apareció 2 – 4 meses más tarde. Además, desde el 2006 la Red de Vigilancia de nuevas vacunas está realizando una vigilancia prospectiva de gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 3 años en tres condados. En los niños enrolados cada año durante los meses de enero a abril el porcentaje de detección de rotavirus descendió de 51% en el 2006 y 54% en el 2007 a 6% en el 2008, con una cobertura de vacunación a los 3 meses de edad del 49% y 56% en el 2007 y 2008 respectivamente. Además, en el estudio publicado por Curns y col. evaluando las internaciones por diarrea en 8 estados antes y después de la disponibilidad de la vacuna pentavalente, se observa un descenso del 16% en el 2007 y 45% en el 2008. La disminución de las internaciones por diarrea se produjo en los menores de 5 años en los diferentes grupos de edad en proporciones variables. Esta tendencia continúa en los datos de vigilancia de los últimos años.



En Nicaragua el estudio realizado con la vacuna pentavalente demostró una efectividad de 46% (IC 95%: 18%–64%) en las internaciones, 58% (IC 95%: 30%–74%) en las diarreas graves por rotavirus y 77% (IC 95%: 39%–92%) en las diarreas muy graves por rotavirus.

Otra consideración para realizar se relaciona con el efecto indirecto relacionado a la vacunación. Con la información disponible en evaluaciones poblacionales, se refiere un 75% de descenso en las internaciones relacionadas a diarrea por rotavirus y alrededor del 35% de descenso en todas las causas de diarrea en los menores de 5 años. También en algunas publicaciones se refiere menor proporción de episodios de diarrea intrahospitalaria por rotavirus. Algunos autores han calculado una reducción adicional del 15% - 25% en los episodios de diarrea por rotavirus, aún con una cobertura de vacunación del 70%.

En una revisión sistemática se analizaron estudios realizados en América Latina en los que se incluyeran niños menores de 5 años internados, intervenciones con alguna de las vacunas para rotavirus, con diagnóstico confirmado por laboratorio y evaluación de efectividad. Cumplieron los criterios de selección ocho estudios con 27.713 pacientes incluidos (6.265 casos y 21.448 controles). Ambas vacunas disponibles presentan una buena protección para las internaciones por diarrea por rotavirus, especialmente en niños menores de 5 años con los esquemas completos. La efectividad estimada fue de alrededor del 75%, debiendo tener en cuenta que para el genotipo G2P[4] con la vacuna RV1 fue del 63,5%. De la información resultante de tres estudios que evaluaron 1 dosis de vacuna monovalente se calculó una efectividad del 55,5%, mientras que con las dos dosis fue del 75% - 81%. Si bien los estudios incluidos tenían diferencia entre sí en los controles seleccionados, la información disponible se relaciona con la realidad de la población.

La eficacia de la vacuna para rotavirus puede variar en diferentes escenarios y relacionado a la circulación de diferentes serotipos virales.

En estudios en los que se evaluó la seguridad y eficacia en poblaciones con niños infectados con VIH y desnutridos, no se observó mayores eventos adversos que en otras poblaciones. Si bien la respuesta inmunológica podría ser menor, los beneficios en estas situaciones con mayor riesgo de complicaciones relacionadas a las diarreas, justifica la evaluación de su administración.

En un estudio realizado en la población de Sudáfrica con la vacuna RV1, incluyendo niños expuestos al VIH y niños infectados con VIH, la efectividad fue del 57% (IC 95%: 40-68%). No se observó diferencia significativamente estadística entre los niños expuestos al VIH no infectados (64%, IC 95%:34–80) y los no expuestos al VIH (54%, IC 95%:31–69).

Recientemente se ha publicado otra evaluación en la que analizando la población de niños con VIH se observó un descenso en la incidencia de internaciones en los menores de 12 meses en un rango del 22% al 71% durante el período 2010 – 2013. La disminución también fue significativa en los niños con VIH mayores, tanto en el grupo de 12 – 23 meses como en el de 24 – 59 meses.



Otra situación especial evaluada recientemente en un estudio, es la inmunización en Unidades de Cuidados intensivos neonatales. En una revisión retrospectiva de niños internados en una UCIN que habían recibido vacuna pentavalente durante la internación, se comparó con los que no habían recibido y estuvieron cerca de ellos. La vacuna RV5 fue bien tolerada en el 75% de los niños vacunados y el 25% restante presentó síntomas gastrointestinales atribuidos a otras situaciones clínicas. Solamente el 1% de los contactos de la unidad tuvo manifestaciones gastrointestinales pero no relacionadas a infección por rotavirus vaccinal.

Considerando la variabilidad epidemiológica que se ha observado y la presencia de nuevos serotipos, poco frecuentes, es necesario mantener una vigilancia epidemiológica a largo plazo. Es importante prestar especial atención a las cepas recuperadas a partir de los niños en lo cuales la vacuna haya fracasado para evaluar la eficacia y si aparecen nuevas cepas, cuál sería la magnitud y que cobertura tendrían estas u otras nuevas vacunas en desarrollo. Además, la posibilidad de entender mejor la inmunidad homotípica y heterotípica, tanto en la respuesta natural como la inducida por la vacunación, podría ser útil para predecir el impacto de la inmunización generalizada.

No es posible comparar, por ahora, la eficacia entre las dos vacunas debido a que los diseños de los estudios realizados y las poblaciones evaluadas tienen diferentes características. Sería necesario realizar estudios comparativos y poder contar con esta información complementaria para tomar decisiones.

Efectos adversos

- **Reactogenicidad:**

- Vacuna a virus vivos atenuados humano: Los síntomas evaluados dentro de los 8 días posterior a la vacunación fueron similares en los niños vacunados que en aquellos que recibieron placebo: fiebre 42,3%, sólo el 1,4% con registros $>39^{\circ}\text{C}$; vómitos 18%; irritabilidad 60,8%; pérdida del apetito 34,3%; diarrea 7,8%.

- Vacuna pentavalente humano-bovino: Los eventos adversos observados fueron fiebre 32%, irritabilidad 39%, vómitos 27% y diarrea 44%, similar a los que presentaron los niños que recibieron placebo, 33%, 42%, 24% y 36% respectivamente.

- **Seguridad:** en los estudios realizados para licenciar estas vacunas no se encontró asociación con invaginación intestinal y no se reportaron muertes relacionadas con la administración de la vacuna.

- Vacuna a virus vivos atenuados humano: Se evaluó la seguridad en 59.308 niños que habían completado la evaluación luego del segundo mes post-vacunación. Se detectaron 25 casos de invaginación confirmadas, de los cuales 9 fueron en niños que recibieron la vacuna y 16 en los que recibieron placebo.



- Vacuna pentavalente humano-bovino: Se evaluaron 56.310 niños hasta 1 año después de haber recibido la primera dosis de vacuna. Se confirmaron 12 invaginaciones intestinales en el grupo de niños vacunados y 15 en el grupo que recibió placebo, sin diferencia significativa. La introducción de las vacunas para rotavirus en América Latina llevó a la creación de una red de vigilancia regional para el monitoreo de los efectos adversos relacionados a nuevas vacunas y hasta mayo de este año no se ha notificado un aumento en el riesgo de invaginación u otro evento adverso grave.

En evaluaciones posteriores a la comercialización e introducción el Calendario Nacional de algunos países, se observó un mayor número de invaginaciones de las esperadas en los niños vacunados, según información de Estados Unidos, México, Brasil y Australia. En la evaluación realizada en México se estimó un riesgo atribuible a la vacunación de 3 a 4 casos adicionales cada 100.000 niños vacunados, que no fue considerado como significativo relacionado al beneficio en la disminución de la morbi-mortalidad debida a diarrea por rotavirus. En un estudio publicado recientemente en Estados Unidos, se informó un riesgo atribuible a la vacunación con RV5 de 1.1 a 1.5 por 100.000 niños vacunados con la primera dosis, pero no con la segunda o tercera.

En el estudio realizado en Canadá con vacuna RV5 el porcentaje de eventos registrados como posiblemente relacionados a la vacunación fue similar en los niños prematuros que en los nacidos a término (1,9% vs. 1,8%).

Es necesario continuar con la vigilancia para tener una evaluación más adecuada de los eventos adversos relacionados a la aplicación de estas vacunas, principalmente en las poblaciones con situaciones especiales.

Contraindicaciones

- No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad severa a cualquier componente de la vacuna, o a aquellos con antecedentes de reacción adversa severa con la dosis previa
- Inmunodeficiencia combinada. En una revisión se detectó diarrea persistente después de la vacunación en niños con esta patología. Se detectaron 8 casos, 7 con vacuna pentavalente y 1 con vacuna monovalente, por lo cual el Comité asesor de Inmunizaciones de USA determinó contraindicar la vacunación para rotavirus en los niños con este diagnóstico, que es una patología rara.
En aquellos niños con antecedentes familiares de inmunodeficiencias se sugiere diferir la vacunación si se descarta antes de la edad límite para la aplicación de la primera dosis.
- Antecedente de invaginación: si bien no hay información disponible relacionada a la administración de la vacuna en esta población, se debe tener en cuenta que los niños con antecedente de invaginación tienen un mayor riesgo de recurrencia.
- Niños con antecedentes de malformación intestinal como por ejemplo divertículo de Meckel, que podrían tener mayor riesgo de invaginación.

Precauciones.



- Episodios febriles de más de 38°C
- Enfermedad moderada o grave: se recomienda postergar la administración de la vacuna hasta que el niño se encuentre mejorado. No es necesario posponerla en presencia de infecciones respiratorias u otras infecciones leves.
- Gastroenteritis aguda: no se recomienda la administración de la vacuna para rotavirus en lactantes con gastroenteritis aguda moderada o grave hasta que no mejore las deposiciones. No se ha evaluado la inmunogenicidad en niños con gastroenteritis, pudiendo tener una menor respuesta.
- Enfermedad gastrointestinal crónica: no hay información disponible de la eficacia y seguridad en esta situación. Sin embargo se debe evaluar los beneficios sobre los riesgos, considerando que estos niños, que no requieran inmunosupresión, podrían beneficiarse con la administración de la vacuna para rotavirus.
- Niños hijos de madres con infección por VIH: no es necesario postergar la vacunación hasta realizar la evaluación de la infección en el niño. Sólo se recomienda reforzar las precauciones de contacto durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna. Si bien el número de niños evaluados es bajo, la información disponible evidencia que la vacuna es segura en este grupo.
- Inmunocomprometidos: Considerando que los niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y en trasplantados pueden presentar gastroenteritis por rotavirus con mayor gravedad o duración y que no hay todavía suficiente información disponible sobre la eficacia y seguridad en este grupo de niños, se recomienda evaluar los riesgos y beneficios ante estas patologías.
En los niños con infección por VIH se recomienda su administración si son asintomáticos, mientras que en niños sintomáticos deberá realizar la evaluación individual.
Los niños con deficiencia selectiva de IgA tienen una excreción de virus vaccinal más prolongada y la respuesta inmunitaria podría ser baja, pero es poco probable que tengan diagnóstico al momento de la indicación de la vacuna.
- Niños internados: Si bien por el momento la administración de rutina no está avalada en unidades de cuidado intensivo neonatal, en los casos que los niños estuviesen internados a una edad cercana a la máxima para poder administrar la primera dosis de vacuna, se podría considerar la administración de la vacuna y fortalecer las medidas de precaución de contacto para evitar la transmisión a los niños de alto riesgo en la Unidad.

Uso de la vacuna en situación de brote y manejo de contactos

En la actualidad no hay estudios realizados evaluando la eficacia en estas situaciones.



Uso de la vacuna en pacientes con situaciones especiales

Prematurez: Los niños prematuros (EG < 37 semanas) presentan mayor riesgo de internación por gastroenteritis durante los primeros años de vida. Si bien en número de prematuros evaluados en los estudios realizados es pequeño, la vacunación fue bien tolerada, con un porcentaje similar de eventos adversos que en los niños que no recibieron la vacuna para rotavirus (5%-6%). Relacionado con el menor nivel de anticuerpos maternos, teóricamente podrían tener mayor riesgo de presentar eventos adversos relacionados con la administración de la vacuna, por lo tanto es importante el seguimiento posterior. En estudios realizados en prematuros se observó adecuada inmunogenicidad y similares eventos que en los prematuros no vacunados. El esquema es el mismo que en los niños nacidos a término de acuerdo a su edad cronológica. La AAP recomienda vacunarlos bajo ciertas circunstancias: que el niño tenga 6 semanas de edad, estabilidad clínica y la primera dosis sea indicada al momento del alta de la institución.

Desnutrición: La eficacia de la vacuna con virus vivos atenuados en relación al estado nutricional fue evaluada en niños vacunados en Brasil, México y Venezuela. La eficacia fue similar en los 287 niños desnutridos que en los 1559 niños con nutrición adecuada tanto para las formas graves de gastroenteritis por rotavirus como para las de cualquier grado de gravedad. La tasa de ataque de gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo placebo fue mayor en los niños desnutridos, aunque sin diferencia significativamente estadística comparada con los niños sin desnutrición (10,5% vs 6,9%). Otros estudios realizados en Africa demostraron que la administración de esta vacuna tiene una seguridad y eficacia adecuada en esta población.

Conviviente con inmunocomprometidos: No hay información sobre el riesgo de transmisión a los convivientes. De todas maneras se puede considerar que el riesgo de contacto con el virus vaccinal es mayor al virus salvaje, por lo cual en lactante puede vacunarse y se recomienda reforzar el lavado de manos después de cambiar los pañales durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna. En áreas con alta incidencia de niños con VIH la vacunación para rotavirus no se demostró mayor incidencia de eventos adversos que en otras poblaciones.

Transfusiones de sangre o administración de hemoderivados: no hay evidencia sobre la respuesta a la vacuna en niños que hubiesen recibido hemoderivados, pero podrían tener una respuesta disminuida.

Nuevas vacunas en desarrollo

En China está licenciada una vacuna monovalente a partir de cepa de cordero G10P[12]. Existen en desarrollo otras vacunas para rotavirus incluyendo componentes de cepa humana atenuada con recombinante bovino (Serum Institute of India and Shanta Biotech India) y cepa monovalente humana G1P[8] (Rotavin-IM, POLYVAC, Ha Noi, Vietnam). También se están realizando estudios con vacunas de administración parenteral. Otras vacunas se basan en una cepa de rotavirus (G3[P6]) que fue identificada en neonatos con la característica de que no ocasiona enfermedad y desarrolla protección durante los primeros 3 años de vida (vacuna RV3-BB en Melbourne y la vacuna 116E en India).



Conclusiones:

- La infección ocurre por igual en países desarrollados y en vías de desarrollo.
- La mejoría de medidas sanitarias e higiene ambiental no es suficiente para controlar la infección
- No hay disponible tratamiento antiviral efectivo.
- La mayor mortalidad ocurre en comunidades con bajos recursos económicos y con escasa accesibilidad al sistema de salud.
- Es una enfermedad de alto impacto familiar, social y económico.

Las vacunas contra el Rotavirus aprobadas son seguras y efectivas siendo útiles para la prevención de esta enfermedad potencialmente grave.

Con la vacunación se busca una respuesta inmune a la infección natural para:

- Proteger contra diarrea moderada / grave.
- Prevenir la hospitalización y muerte.
- Reducir la mortalidad y el impacto socioeconómico.

Es importante la información que se va teniendo de los países que han incorporado la vacuna al Calendario Nacional relacionado a la factibilidad programática incluyendo la cadena de frío, auditoria de las coberturas, entrenamiento y supervisión, detección de eventos adversos, abastecimiento y sustentabilidad financiera.

Son necesarios los sistemas de Vigilancia de laboratorio relacionada a las modificaciones en la circulación viral que se observa habitualmente, la eficacia de las vacunas en esos contextos y los posibles efectos ecológicos en poblaciones inmunizadas.

Teniendo en cuenta la información disponible la Organización Mundial de la Salud reafirmó la recomendación de la introducción de la vacunación en los Programas Nacionales de Inmunizaciones, enfatizando la necesidad de una vigilancia estrecha de los eventos adversos.

Bibliografía sugerida:

1. ACIP Recommendation. Prevention of Rotavirus gastroenteritis among Infant and Children. MMWR 2009; February 6 58/RR-2.
2. Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. Pediatrics. 2010;126(1):e40-5.
3. Bines JE and Kirkwood CD. Conquering rotavirus: From discovery to global vaccine implementation. Journal of Paediatrics and Child Health. 2015;51:34–39
4. Buyse H, Vinals C, Karkada N and HAN H. The human rotavirus vaccine RotarixT in infants: An integrated analysis of safety and reactogenicity. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014;10:19–24.
5. Carvalho-Costa F, Trigueiros Araujo I, et al. Rotavirus Genotype distribution after Vaccine Introduction, Rio de Janeiro, Brazil. Emerging Infectious disease. Vol 15 (1) 2009



6. Castello A, Arvay M, Glass R y Gentsch J. Vigilancia de cepas de rotavirus en Latinoamérica. Revisión de los últimos nueve años. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S168-172.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(10): 218-22.
8. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- united states,2011; *MMWR*, Feb 11 2011 ;60(5).
9. CDC. Statement Regarding Rotarix® and RotaTeq® Rotavirus Vaccines and Intussusception. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/intussusception-studies-acip.htm>.
10. Cedrato A, Peuchot JC, Rubio MI et al. Rotavirus: a new future for an old known virus. 16^o European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ECCMID. April 1-4, 2006. Abstract N ° 2253.
11. Ciarlet M., Sani-Grosso R., Yuan G., et al. Concomitant Use of the Oral Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine and Oral Poliovirus Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 874–880.
12. Constenla Dagna, O’Ryan Miguel, Navarrete María, Lynn S Antil et al. Evaluación de costo-efectividad de la vacuna anti-rotavirus en Chile, *Rev Méd Chile* 2006; 134: 679-88
13. Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, et al Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *J Infect Dis.* 2010 Jun 1;201:1617-24.
14. Degiuseppea JI, Giovacchinib C, Stupka J y Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales. Vigilancia epidemiológica de rotavirus en la Argentina: 2009-2011. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(2):148-154.
15. De Oliveira L, Donovaro-Holliday M, Ruiz Matus C and Andrus J. *Expert Rev Vaccines*, 2008; 7: 345-353.
16. De Vos, B ; Vesikari, T ; Linhares, A et al. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S179-182.
17. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Summary Minutes. URL: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/>
18. Gentsch J, Laird A, Bielfelt B y col. Serotype Diversity and Reassortment between Human and Animal Rotavirus Strains: Implications for Rotavirus Vaccine Programs. *JID* 2005; 192: S146-159.
19. Glass R, Bresee J, Turcios R et al. Rotavirus Vaccines: Targering the Developing World. *JID* 2005; 192: S160-166.
20. Gómez J, Abate H, Costa Clemens S, y col. Vaccination for Rotavirus Gastroenteritis in Latin America – Economic and Helth Burden of the Disease. Abstract 10.014. ICID 2006. Lisboa. Portugal
21. Gómez J, Costa Clemens S, Sanches N et al. Vaccination for Rotavirus Gastroenteritis in Latin America – Cost-Effectiveness of Vaccination. Abstract 10.015. ICID 2006. Lisboa. Portugal
22. Goveia M, Rodriguez Z , Dallas M, Itzler R, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Prematures Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (12) :1099-1104.



23. Groome MJ, Page N, Cortese M, Moyes J y col. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhea in South African children: a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1096-1104
24. Groome MJ, Zell ER, Solomon F, Nzenze F et al. Temporal Association of Rotavirus Vaccine Introduction and Reduction in All-Cause Childhood Diarrheal Hospitalizations in South Africa. *CID* 2016; 62(S2): S188-95
25. Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1970-5.
26. Gurgel RG, Cuevas L, Vieira S. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerging Infectious disease*. Vol 13 (10), 2007
27. Heaton P, Goveia M, Millar J y col. Development of a Pentavalent Rotavirus Vaccine against Prevalent Serotypes of Rotavirus Gastroenteritis. *JID* 2005; 192: S17-21.
28. Madhi S, Cunliffe N, Steele D y col. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med* 2010;362:289-98.
29. Mandile MG, Esteban LE, Argüelles MH, Mistchenko A y col. Surveillance of group A Rotavirus in Buenos Aires 2008-2011, long lasting circulation of G2P[4] strains possibly linked to massive monovalent vaccination in the region. *J Clin Virol*. 2014 Jul;60:282-9.
30. Mohammed A, Immergluck L, Chan Parker T, Jain Sh et al. Association between mixed rotavirus vaccination types of infants and rotavirus acute gastroenteritis. *Vaccine* 2015;33(42):5670-5677
31. Monk HM, Motsney AJ and Wade KC. Safety of Rotavirus Vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555
32. Murphy T, Gargiullo P, Massoudi M, et al. Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344 564–72.
33. Oliveira LE, Bastos Camacho LA, Silva Freira Coutinho E, Ruiz-Matus C, Gagliardi Leite JP. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2015;33S:A248–A254
34. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al; ROTA-054 Study Group. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:487–493
35. Palazzi Sáfadi MA, Berezin E, Munford V. Hospital-based Surveillance to Evaluate de Impact of Rotavirus Vaccination in Sao Pablo, Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Vol 29 (11) 2010
36. Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, et al. Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction — United States, 2000–2009., National Center for Immunization and Respiratory Diseases. *CDC. MMWR* 2009; 58(41):1146
37. Parashar U, Hummelman E, Bresee J y col. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerg Infect Dis*, 2003; 9(5) 565-572
38. Parashar, U.D., Gibson, C.J., Bresee, J.S., Glass, R.I., Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg. Infect. Dis*. 2006; 12 (2), 304–306.
39. Payne DC, Staat MA, Edwards KM et al.; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006–2009. *Clin. Infect. Dis*. 2011;53(3): 245–253.



40. Perez-Schael I, Salinas B, Tomat M et al. Efficacy of the Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Malnourished Children. *JID* 2007; 196 (15) 537-540
41. Rha B, Tate J, Payne D, Cortese M y col. Effectiveness and impact of rotavirus vaccine in the United States – 2006-2012. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:365-376
42. Rheingans R, Constenla D, Antil L, Innis B, and Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21:205–16.
43. Roué JM, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T y col. Impact of Rotavirus Vaccine on Premature Infants. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:1404
44. Ruiz Palacios, G; Perez-Schael, I; Velazquez, R et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
45. Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception And Rotavirus Vaccines: What Is The Background Risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 364-365.
46. Salinas B, Schael I, Linhares A, 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(9): 807-816.
47. Soares-Weiser K, Maclehorse H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. Mayo 2012
48. Steele A, Tumbo J, Armah G et al. Concomitant administration of a live-attenuated oral rotavirus vaccine (RIX4414) with poliovirus vaccines in African infants. *ESPID*, Valencia, España. 2005. (Abstract)
49. Stupka J., Parra G., Gomez J and Arbiza J. Detection of Human Rotavirus G9P[8] strains circulating in Argentina: Phylogenetic Analysis of VP7 and NSP4 Genes.. *Journal of Medical Virology* 2007; 79:838–842
50. Stupka JA, Carvalho P, Amarilla A, Massana M. Parra G and Argentinean National Surveillance Network for Diarrheas. National Rotavirus Surveillance in Argentina: High incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. *Infection, Genetics and Evolution* (2009) 1225–1231.
51. Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT y col. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S56-60.
52. Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F y col. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in Argentina. *Vaccine* 2015;33S:A126–A134
53. Velásquez F, Matson D, Calva J et al. Rotavirus Infection in Infants as protection against subsequent Infections. *N. Engl J Med* 1996; 335:1022-28
54. Velázquez F, Colindres R, Grajales C, y col. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 736–744
55. Vesikari, T; Matson, D; Dennehy, P y col. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
56. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, y col. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345-51.
57. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 5): 57–63



58. Vesikari, MD, Van Damme, Giaquinto, Ron Dagan, Guarino, Szajewska, and Usonis. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe Update 2014 *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635–643
59. Wang F, Mast C, Glass R, Loughlin J, Seeger J. Effectiveness of an Incomplete RotaTeq (RV5) Vaccination Regimen in Preventing Rotavirus Gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: 278–283.
60. Widdowson M, Meltzer M, Zhang X, Bresee J et al. Cost-effectiveness and Potential Impact of Rotavirus Vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007;119:684-697
61. WHO | Rotavirus vaccination - WHO does not recommend any change to use of Rotarix vaccine in developing countries.
http://www.who.int/immunization/newsroom/news_rotavirus_vaccine_use/en/print.html3/22/2010
62. MMWR Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine June 11, 2010, Vol 59, #22
63. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D et al. Intussusception Risk after Rotavirus Vaccination in U.S. Infants. *N Engl J Med* 2014;370:503-12.