

ROTAVIRUS

Juan Carrizo*, Olga Castillo de Febres (+)**

RESUMEN

La infección por rotavirus es responsable de 125 millones de casos, de más 500.000 defunciones anuales y de 40% de la hospitalización por diarrea en menores de 5 años de edad. En países en desarrollo la tasa de infección es más alta en el grupo de edad de 3 a 11 meses, quienes presentan mayor letalidad producto de la desnutrición y de la dificultad para acceder oportunamente a los servicios de salud; se observa que al año de vida, 65-80 % de los niños han desarrollado anticuerpos contra el rotavirus y 95% a los 2 años. Actualmente se utilizan dos vacunas contra el rotavirus, las cuales han demostrado ser seguras, eficaces y poco relacionadas con invaginación intestinal. En Venezuela, la vacuna monovalente-humana se introdujo en el Programa Ampliado de Inmunizaciones en abril de 2006. Un estudio previo mostró que la administración masiva de dos dosis de esta vacuna contra el rotavirus es altamente costo-efectiva. Cuatro años después en un estudio nacional se evaluó el impacto y se evidenció reducción de 50% de la tasa de mortalidad en los menores de 5 años, siendo mayor en el grupo de menores de 1 año con 55% y en el grupo de 1-4 años de 44%. Sin embargo el seguimiento de este programa nos indica que las coberturas de inmunización contra rotavirus en Venezuela siguen siendo bajas.

PALABRAS CLAVE: Vacunas anti rotavirus, diarrea por rotavirus, impacto de la vacuna anti-rotavirus

SUMMARY

Infection by rotavirus is responsible for 125 million cases, 500,000 annual deaths and 40% of hospitalizations for diarrhea in children under 5 years of age. In developing countries the rate of infection is higher in the group of 3 to 11 months of age, which present a higher lethality, product of undernourishment and difficulties to accede opportunely to health services. During the first year of life, 65 to 80% of children have developed antibodies against rotavirus and 95% will achieve this by the age of two. At the moment two vaccines against rotavirus are available, and have demonstrated to be safe, effective and with very low association with intestinal invagination. In Venezuela, the monovalent-human vaccine was introduced in the Extended Program of Immunizations in April of 2006. A previous study showed that the massive administration of two doses of this vaccine against rotavirus is highly cost-effective. Four years later, a national study showed a reduction of mortality rate of 50% in children under 5 years of age, 55% reduction in those less than one year and 44% reduction in the group of 1-4 years of age. Nevertheless the follow up of this program indicates that immunization coverage against rotavirus in Venezuela continues to be low.

KEY WORDS: Vaccines anti rotavirus, diarrhoea by rotavirus, impact of the vaccine anti-rotavirus

VACUNAS ANTI ROTAVIRUS

La enfermedad diarreica es problema de salud pública en el mundo. La infección por Rotavirus (RV) es responsable de 125 millones de casos aproximadamente, de más 500.000 defunciones anuales y de un 40% de la hospitalización por diarrea en menores de 5 años de edad. Según los datos disponibles en la Región de las Américas, el RV causa un promedio de 75.000 hospitalizaciones y cerca de 15.000 defunciones anuales.

La incidencia de la infección por RVes igual en países desarrollados y en aquellos en desarrollo, por lo tanto la calidad del agua y las condiciones higiénicas y sanitarias no han demostrado intervenir en el control de esta infección. Sin embargo, hay diferencias a destacar:

- En los países más pobres la letalidad es mayor, producto de la desnutrición y de la dificultad para acce-

der oportunamente a los servicios de salud; en los desarrollados, el riesgo de morir es bajo.

- En los países en desarrollo la tasa de infección más alta ocurre entre 3 y 11 meses de edad y en los desarrollados durante el segundo año de vida.
- En los países en desarrollo (trópico) el virus circula durante todo el año y diferentes cepas simultáneamente, en los desarrollados de clima templado tienen picos en meses fríos y secos.
- En los países en desarrollo del 65 al 80% tienen anticuerpos a los 12 meses de edad y 95% a los 2 años, por lo tanto disminuye la incidencia.(1)

Agente patógeno, patogenia e inmunidad

La Dra. Ruth Bishop (Hospital Infantil Real en Melbourne, Australia), en 1973, descubrió el RV en ese país. Los científicos han investigado su estructura en forma de rueda, identificado sus genes y proteínas y descifrado aspectos de la respuesta inmunitaria humana ante este agente patógeno. (2)

Los RV, virus no envueltos de 70nm, pertenecen a la familia viral *Reoviridae* que contiene ARN segmentado. Su estructura consiste en 3 capas proteicas que rodean al material genético formado por 11 segmentos de ARN, que codi-

* Pediatra, Neonatólogo. Profesor Titular de la Universidad del Zulia. UD. Hospital Universitario de Maracaibo

** Infectólogo, Pediatra Unidad de Investigación en infectología
Pediatra de la Universidad de Carabobo. Profesor Titular de Pre y Postgrado. Coordinadora de la Comisión

fican, cada uno, una proteína, 6 estructurales y 6 sintetizadas durante la infección. Los rotavirus tienen 3 proteínas que resaltan por su actividad inmunogénicas y que constituyen la base para su clasificación en grupos, sub-grupos, serotipos y genotipos. (3)

Los últimos estudios revelan que el RV es más diverso y más apto al cambio que lo que se consideraba antiguamente. Los primeros estudios identificaron cuatro cepas importantes mundialmente: G1, G2, G3 y G4. El tipo G mismo es determinado por la configuración específica de una proteína en la superficie externa de un rotavirus conocido como VP7. Estas cepas juntas representaron más del 90% de las circulantes y los investigadores las usaron así como la base para vacunas recombinantes de primera generación que incorporaron cepas humanas y animales. (3,4)

No obstante, el análisis de 66 estudios publicados, en los que se documenta la diversidad del RV en seis continentes, reconoce más de 40 cepas según la combinación de las proteínas de superficie. El análisis muestra la manera en que se ha modificado la prevalencia de las cepas con el transcurso del tiempo y entre las regiones. Por ejemplo, en los últimos ocho años ha surgido una nueva cepa, G9, de importancia mundial, y parece ahora ser más común que G3. Las diferencias regionales son sorprendentes también: en Australia, G9 representa casi 20% de las cepas; en Brasil, G5 es la más común; en Malawi, G8 representa 50% de las cepas y G6 es importante en Hungría. (5)

Las cepas del RV están caracterizadas también por el tipo P, una proteína de superficie llamada VP4 en la cáscara exterior del virus, que es otro objetivo para neutralizar anticuerpos. Hubo dos serotipos P comunes, conocidos como P8 y P4. JR Gentsch informó, que un tercer serotipo P, parece ahora ser importante mundialmente, y se asocia con una cepa del RV que infecta a los recién nacidos. Los estudios notifican prevalencia de 26% y Gentsch pronosticó que progresivamente, será uno de los tres serotipos P importantes. Finalmente, la vigilancia intensificada ha mostrado gran nivel de redistribución entre los tipos comunes P y G. (2,6)

La patogenia es compleja e involucra varios mecanismos a lo largo del intestino delgado, particularmente en el duodeno e íleo.

1. En la punta de la microvellosidad, en los enterocitos maduros, a los cuales el virus se une, se multiplica causando isquemia y daño en las funciones de absorción de los carbohidratos, (diarrea por mala absorción) e hiperplasia de las células de la cripta (aumenta su actividad secretora) y también se produce diarrea osmótica por la incapacidad del colón de absorber el exceso de agua.
2. Acción citotóxica de la proteína NSP4 (sintetizada durante la replicación viral), en las células inmaduras de la cripta. La NSP4 altera la homeostasis del calcio aumentando el calcio intracelular que activa los canales del cloro, con el consecuente in-

cremento de la secreción de iones cloruros acompañados por agua.

3. Activación del sistema nervioso entérico (por la proteína NSP4 u otras sustancias) que controla los movimientos del intestino y el equilibrio entre la absorción y secreción de líquidos. Ambos mecanismos ocasionados por la toxina NSP4 producen diarrea, sin producir daños en la mucosa. Solamente el primer mecanismo está asociado a daños histológicos. (3)

La primera infección induce una respuesta inmune local, al serotipo causal (Inmunidad Homotípica) y a un alto porcentaje de serotipo (Inmunidad Heterotípica) por eso, 88% de los niños están protegidos contra una infección grave y, tras la segunda infección, 100% ha desarrollado inmunidad contra infección grave. (1)

Infección por Rotavirus. Vías de transmisión

- Fecal – oral
- Contacto persona – persona
- Contacto con superficies contaminadas
- La transmisión ocurre independientemente de las condiciones sanitarias
- Secreciones respiratorias ¿?
- Se elimina hasta 1 semana después de la infección y por más de 30 días en inmunocomprometidos. (3)

Impacto de Infección por Rotavirus en Latinoamérica

País	Visitas Médicas		Hospitalizaciones	
	TOTALES	Pob < 3 años	Totales	Pob < 3 años
Argentina	106.000	Ene-20	20.875	0,1111111
Chile	57.761	Ene-22	8.800	0,1361111
Venezuela	96.000	Ene-18	31.000	01:55

Fuente: (7) Ped Infect Dis J 2001 20(7):685-693

Vacunas anti rotavirus. Composición

Actualmente existen dos vacunas comercializadas. Desde el año 2000, la vacuna Rotarix® de laboratorios GlaxoSmithKline (GSK), la cual contiene rotavirus vivos atenuados humanos propagados en células Vero, (cepa RIX4414) con no menos de 106.0 DICC50 por dosis de 1 ml, y desde 2008, la vacuna pentavalente RotaTeq® de Sanofi Pasteur constituida por 2,2 x 10⁵ UI de rotavirus serotipo G1, no menos de 2,8 x 10⁵ de UI de rotavirus serotipo G2, no menos de 2,2 x 10⁵ UI de rotavirus serotipo G3, no menos de 2,0 x 10⁵ UI de rotavirus serotipo G4 y no menos de 2,3 x 10⁵ UI de rotavirus serotipo P1, virus vivos reasortantes de rotavirus humano-bovinos producidos en células Vero, en 2 ml por dosis. (8)

Para 2009, ambas vacunas fueron aprobadas por la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos y el organismo regulador de Europa, han sido registradas en más de 100 países e incorporadas como rutina en los programas nacionales de vacunación en gran cantidad de naciones(9).

Vacuna Rotarix®

• Eficacia

Esta vacuna ha sido evaluada en ensayos que abarcan más de 100.000 lactantes de Latinoamérica, Europa y Asia (Tabla No. I) (10-15) Los estudios fase III, en Latinoamérica y Europa, mostraron que Rotarix® ha sido altamente eficaz contra la diarrea severa; en Latinoamérica en 85%, durante el primer año, y 81% en el segundo año de vida. Así mismo, se observó alta protección durante el primer año (87%) y hasta el segundo año de vida (79%) en Europa (16,17). La eficacia en niños hospitalizados fue de 83% Latinoamérica, en los dos primeros años de edad (16). La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó con la gravedad de la enfermedad, con 96% en niños con diarreas que ameritaron hospitalización (17) (Cuadro I).

Cuadro 1. Eficacia protectora de la vacuna Rotarix® contra la gastroenteritis aguda (GEA) por rotavirus (RV).

Rotarix® (GSK)	FASE II % Eficacia [IC95%]		FASE III % Eficacia [IC95%]	
	Vesikari, 2004 (60)	Salinas, 2005 (53)	Ruiz Palacios Pérez Schael, 2006 (54)	Vesikari, 2007 (56)
GEA por RV	72(42-87)	70 (48-84)	--	84 (77-89)
GEA Grave por RV	85(42-97)	86 (63-96)	85 (72-92)	90 (85-94)
Hospitalización por GEA RV	--	79 (48-92)	85 (70-93)	96 (84-100)
Hospitalización por cualquier GEA	--	--	42(29-53)	--

Fuente: 10,11,15,17

La eficacia contra la diarrea severa, durante los dos primeros años de vida ha sido significativa (78% - 82%) para los tipos de RV diferentes a G1 (G3, G4 y G9), con una tendencia importante (44%) para el tipo G2 (18). Se realizó un análisis integral para obtener resultados de eficacia más precisos contra los serotipos G1-G4 y G9. El análisis se hizo con los datos de los estudios fase II y III de la vacuna Rotarix® y muestra

Cuadro 2

Reducción en la incidencia de gastroenteritis por RV durante una temporada completa después de la vacunación

(RotaTeq n=2.834) % [IC 95%]

Serotipo

Enfermedad grave* (G1-G4)	Cualquier gravedad (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98,00%	74,00%	74,90%	63,40%	82,70%	48,10%	65,40%
[88,3-100,0]†	[66,8-79,9]†	[67,3-80,9]†	[2,6-88,2]†	[<0-99,6]	[<0-91,6]	[<0-99,3]

* Grave definido como una puntuación >16/24 utilizando un sistema de puntuación clínica validado basado en la gravedad y duración de los síntomas (fiebre, vómitos, diarrea y cambios de conducta)

† Estadísticamente significativo

Reducción en hospitalizaciones/visitas a los servicios de urgencias por gastroenteritis por RV hasta 2 años después de la vacunación

(RotaTeq n=34.035) % [IC 95%]

G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94,50%	95,10%	87,60%	93,40%	89,10%	100%
[91,2-96,6]†	[91,6-97,1]†	[<0-98,5]	[49,4-99,1]†	[52,0-97,5]†	[69,6-100]†

Fuente: 19

muy buena eficacia contra las diarreas severas para cada serotipo en particular: 87% (79-93) para G1, 71% (20,91) para G2, 90% (55-99) para G3, 93% (52-100) para G4 y 84% (71-91) para G9. Resultados similares fueron reportados para las diarreas de cualquier severidad. (18)

Vacuna RotaTeq®

• Eficacia

La eficacia protectora de RotaTeq® fue evaluada en un estudio fase III, en dos cohortes: Grupo de Ensayo Clínico de Eficacia (FES) y grupo de Seguridad frente a Rotavirus (REST) (19). Sus resultados se presentan en el Cuadro 2.

En este estudio, la reducción de la incidencia de gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1-G4 durante la segunda temporada de rotavirus después de la vacunación fue de 88,0% (49,4-98,7%) para enfermedad grave y del 62,6% (44,3-75,4%) para enfermedad de cualquier severidad. Teniendo en cuenta los datos combinados de las dos cohortes (REST y FES), la reducción en la tasa de hospitalizaciones y visitas a emergencias hasta 3 años post-vacunación para gastroenteritis por rotavirus fue de 94,4% (91,6-96,2%) para los serotipos G1-G4, 95,5% (92,8-97,2%) para el serotipo G1, de 81,9% (16,1-98,0%) para el serotipo G2, de 89,0% (53,3-98,7%) para el serotipo G3, de 83,4% (51,2-95,8%) para el serotipo G4, y de 94,2% (62,2-99,9%) para el serotipo G9. Durante el tercer año no hubo ninguna consulta médica debida a gastroenteritis por rotavirus en el grupo de vacunados (n = 3.112) y una (no serotipada) en el grupo placebo (n = 3.126). (19)

• Eficacia en niños prematuros

En el grupo de la cohorte REST, RotaTeq® se adminis-

tró a aproximadamente a 1.000 niños que habían nacido a una edad gestacional de 25 a 36 semanas. La eficacia en este grupo de niños fue equiparable a la de los niños nacidos a término (20).

Eventos adversos

Reportados, para las dos vacunas, con mayor frecuencia fueron:

- Irritabilidad, pérdida de apetito, diarrea, vómitos, dolor abdominal y regurgitación, pero no se encontraron diferencias entre grupos vacunados y grupos placebo en ninguno de los estudios (10-13).
- Seguridad con respecto a invaginación intestinal

La vigilancia post-mercado identificó una asociación entre invaginación intestinal y la administración de la vacuna Rotashield (primera vacuna antirotavirus, Wyeth Laboratories, Marietta, Pennsylvania), demostrando que la probabilidad de invaginación intestinal durante los 3-7 días después de administrada la 1ra dosis, era 37 veces mayor entre lactantes vacunados que entre los que no recibieron la vacuna; esta vacuna fue retirada del mercado de los EE.UU. en 1999 (21)

El riesgo de invaginación intestinal con Rotarix® se evaluó en una muestra de 63.225 niños. Este estudio puso en evidencia que no existía aumento del riesgo de invaginación intestinal en el grupo vacunado con Rotarix (17).

La seguridad de RotaTeq fue evaluada en un estudio clínico previo a su autorización, en el que participaron 71.725 lactantes que recibieron la vacuna o el placebo. En este estudio controlado, no hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de invaginación intestinal durante el período de 42 días luego de la vacunación con RotaTeq. (21)

En un estudio de vigilancia poscomercialización en Australia, se evaluó la posible asociación con invaginación intestinal, 18 meses luego de la introducción de las vacunas contra RV en el plan nacional de inmunizaciones. Se identificaron 192 casos de invaginación intestinal, de los cuales 92 ocurrieron en niños vacunados, con un total de de 618.851 dosis administradas, para concluir que no hay evidencia de aumento del riesgo de invaginación luego de la vacunación con cualquiera de las vacunas disponibles, aunque se requieren estudios poblacionales mayores para proporcionar una evidencia más definitiva. (22)

VACUNA ANTI ROTAVIRUS Y CIRCOVIRUS

Durante el año 2010, la FDA reportó la presencia de ADN de Circovirus Porcino tipo 1 (PCV1), en dos lotes de vacuna Rotarix TM. Sin embargo en los estudios se reportó buen perfil de seguridad contra placebo. (23). En mayo de ese año, igualmente Sanofi-Pasteur-MSD informan la detección de pequeñas cantidades de fragmentos de ADN de los circovirus porcinos PCV-1 y PCV-2 en Rotateq, lo cual no se ha asociado a problemas en humanos. (24)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), la FDA de

EE. UU., y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) evaluaron extensamente las implicaciones de estos hallazgos y, de forma unánime, han concluido que tanto la presencia de ADN del virus PCV-1 en la vacuna Rotarix®, como de virus PCV-1 y PCV-2 en la vacuna RotaTeq®, no representan un problema para la salud humana y establecieron que no existe ninguna razón para limitar el uso de Rotarix® ni de RotaTeq®, por lo que no recomiendan ningún cambio en el uso de dichas vacunas. (25)

Ambas vacunas pueden administrarse simultáneamente

Dosis y administración de las vacunas anti rotavirus

	Rotarix®	RotaTeq®
Edad recomendada para 1ra. dosis	Mínimo 6 semanas Máximo 14 semanas 6 días	
Edad recomendada para última dosis	Máximo 8 meses 0 día	
Intervalo entre dosis	4 semanas	
Presentación	Líquida	
Conservación	2 – 8°C	

con vacuna de polio oral. Es compatible con otras vacunas combinadas y conjugadas como Hexavalentes (DTPa -Hib-VHB-VPI) o Pentavalentes (DTP-VHB/Hib) y vacuna conjugada neumococo 7, 10 o 13 valentes. (20,26)

Indicaciones generales

- De ser posible el esquema de inmunización debe completarse con el mismo producto.
- No diferir la vacunación si no se cuenta con el mismo producto previamente aplicado o se desconoce el mismo, en estas situaciones debe completarse el esquema con el producto disponible.
- Si una de las dosis fue la vacuna RV pentavalente humano bovino o se desconoce el producto aplicado, se debe completar el esquema en total de tres dosis.
- Si el paciente vomita luego de administrada la vacuna, no es necesario repetir la dosis de la misma.
- 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.

Evaluación del impacto económico de la vacuna de rotavirus en Venezuela

En septiembre de 2005, la vacuna Rotarix TM fue registrada en Venezuela, con una rápida incorporación en el PAI, se inició su aplicación en todo el país a partir de abril de

2006 (6), con lo cual fue el tercer país latinoamericano en introducir masivamente la vacuna antirrotavirus en el PAI. (27)

En un estudio realizado en el país, previo a la incorporación de la vacuna anti RV en el PAI, se estimó que un programa de vacunación anti-rotavirus evitaría alrededor de 168 muertes, 7.232 hospitalizaciones y 55.168 consultas ambulatorias durante los primeros cinco años de vida (28).

Entre 2002 y 2012, en Venezuela, la morbilidad se ha mantenido con muy pocas variaciones, independientemente de la introducción de la vacuna contra rotavirus. En nuestro país la tasa de mortalidad en el grupo de niños menores de 5 años, es aproximada a 18%, por lo que se esperaría un impacto en la reducción de mortalidad por Enfermedad Diarreica superior al 85%. Un estudio apreció una reducción significativa de 50% en menores de 5 años, en relación a la tasa de mortalidad general. Sin embargo al estudiar a los grupos por separado, dicha reducción fue mayor en el grupo menor de 1 año con 55%, y en el grupo de 1-4 años fue de 44%, lo que indica que si bien está por debajo de la eficacia esperada, genera gran impacto, hasta ahora no obtenido con ninguna otra medida general preventiva, y apunta, como lo reportan varios estudios, que la administración de la vacuna contra RV a la población menor de 6 meses, también generaría un impacto importante a la población mayor, no vacunada. (29)

El no contar con coberturas vacunales altas y sostenidas en la población de riesgo, poco podría incidir en su impacto, observándose que en el período estudiado dichas coberturas fueron fluctuantes y no mayores al 60%; en los 2 primeros años post introducción de la vacuna, sólo 26% y 29%. Sin embargo, y a pesar que no se apreció significancia estadística, se observó reducción de 22% en la tasa de morbilidad en los menores de 5 años. (29)

Situación actual de la inmunización contra RV

El seguimiento de este programa indica que las coberturas de inmunización contra RV en Venezuela siguen siendo subóptimas y muy bajas: (29)

Año 2006	Cobertura 26%
Año 2007	Cobertura 29%
Año 2008	Cobertura 50%-48%
Año 2009	Cobertura 53 %
Año 2010	Cobertura 4,1%, menos del 50% de la meta estimada en los primeros seis meses. Con pérdidas importantes de biológico y Falla de disponibilidad.

Se debe realizar un esfuerzo común entre el sector gubernamental, universidades y sociedades médicas, para aumentar la cobertura de las vacunas anti RV, ya que se ha observado que representan una estrategia costo-beneficio altamente eficaz.

REFERENCIAS

1. Cáceres DC, Peláez D, Sierra N, Estrada E, Sánchez L. La carga de la enfermedad por rotavirus en niños menores de 5

- años, Colombia 2004. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;20(1):9-21.
2. OMS/OPS/Instituto de vacunas Sabin/CDC. Acta del Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus. Disponible en: http://www.rotavirusvaccine.org/documents/SpanishMexicoCityproceedings_000.pdf. Consultado 03 de diciembre de 2011
3. Alerta epidemiológica: Actualización, diarreas por rotavirus (19 de mayo de 2010). [Sitio en internet]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1239&Itemid=1091&lang=es Consultado: 03 de diciembre de 2011
4. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine.* 1999;17(18):2207-22.
5. Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr.* 2000;18(1):5-14.
6. Pérez Schael, Irene. Vacuna de rotavirus: un recorrido exitoso en Venezuela. Disponible en: [http://www.anm.org.ve/FTPANM/online/2009/Coleccion_razetti/Volumen8/02.%20P%C3%A9rez%20Irene%20\(63-88\).pdf](http://www.anm.org.ve/FTPANM/online/2009/Coleccion_razetti/Volumen8/02.%20P%C3%A9rez%20Irene%20(63-88).pdf). Consultado 03 de diciembre de 2011.
7. O’Ryan M, Perez-Schael I, Mamani N, Peña A, Salinas B, González G, et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2001; 20(7):685-693
8. Farjas Abadia, María Pilar. Capítulo XXIII. Vacunas de uso en pediatría: Vacunas frente al rotavirus. Disponible en: <http://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/vacunas/pdf/rotavirus.pdf>. Consultado el 9 de diciembre de 2011 .
9. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (RR02):1-25
10. Salinas B, Pérez Schael I, Lindares AC, Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-816.
11. Ruiz-Palacios GM, Pérez Schael I, Velázquez RF, Abate H, Breuer T, Costa Clemens S, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
12. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
13. De Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Cuauhtemoc Ruiz M, Andrus JK. Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7:345-353.
14. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (RR02):1-25
15. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al: Efficacy of RIX4414 live human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:937-943.
16. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez Schael I, Sáez-Llorens X, Abate H, Espinoza F et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American in-

- fants: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 371:1181-1189.
17. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R et al. Efficacy of Human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, Double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370:1757-1763.
 18. De Vos B, Han HH, Bouckennooghe A, Debrus S, Gillard P, Ward R et al., Live attenuated human rotavirus vaccine, RIX4414, provides clinical protection in infants against rotavirus strains with and without shared G and P genotypes: Integrated analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 261-266.
 19. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriaguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
 20. Goveia MG, DiNubile MJ, Dallas JM, Itzler MR, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Premature Infants. *Pediatric Infect Dis J* 2007, 26: 1099-1104
 21. Vigilancia post-mercado de la invaginación intestinal luego de la vacunación con RotaTeq®— Estados Unidos, 1 de febrero, 2006–15 de febrero, 2007. Disponible en: http://www.rotavirusvaccine.org/documents/ACIP_MMWR_Spanish.pdf. Consultado el 9 de diciembre de 2011.
 22. Ortega Páez E, Cuesta Montañés E. Vacunas antirotavirus e invaginación intestinal: ¿podemos seguir tranquilos? *Evid Pediatr*. 2011;7:70. Disponible en: www.evidenciasenpediatria.es/NumeroActual/. Consultado el 9 de diciembre de 2011.
 23. Comité de Vacunas de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Disponible en: <http://www.slipe.org/documentos/rotavirus.pdf?idNoticia=61>. Consultado el 8 de diciembre de 2011.
 24. Boletín Epidemiológico. Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Red nacional de Vigilancia Epidemiológica. Disponible en: <http://revistas.isciii.es/bes/index.php/bes/article/viewFile/225/224>. Consultado el 8 de diciembre de 2011
 25. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/deteccion-de-adn-de-circovirus-porcino-en-las-vacunas-frente-rotavirus-rotari>. Consultado el 08 diciembre de 2011
 26. Ciarlet M, Sani. Grosso R, Yuan Et al.: Concomitant Use of the Oral Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine and Oral Poliovirus Vaccine. *Pediatric Infect Dis J* 2008; 27:874-880.
 27. Oletta L. José Félix, Carvajal Ana C. Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela Noticias Epidemiológicas N° 23 18 de septiembre de 2010 Las Diarreas Agudas, una amenaza para la salud no controlada. Disponible en: http://www.rscmv.org.ve/pdf/noticias_epidemiologicas23.pdf. Consultado el 8 de diciembre de 2011.
 28. Constenla D, Pérez-Schael I, Rheingans RD et al.: Evaluación del impacto económico de la vacuna antirotavirus en Venezuela. *Rev Panam Salud Pública*. 2006; 20(4):213-22
 29. Rísquez-Parra, Alejandro. Rosales-López, Tamara. Rosas, María Alejandra. Observación inicial del impacto de la vacuna antirotavirus sobre la morbi-mortalidad por diarreas en Venezuela 2002-2010. POR PUBLICAR