

## INMUNIZACIONES

Amando Martín P.\*, Belén Salinas, Irene Pérez Schael, Juan Carrizo\*\*, Leonardo Chacín

### Resumen:

Los avances en la prevención de la enfermedad diarreica aguda con el uso de vacunas orales están presentes gracias a las investigaciones en el área de los trabajos realizados en cólera, fiebre tifoidea y con más éxito en la prevención de la diarrea por rotavirus. En este consenso desarrollamos los elementos actualizados en la inmunización contra cólera, fiebre tifoidea, indicaciones y futuras vacunas. En especial, se hace referencia a la vacunación contra rotavirus, sus estudios iniciales, evaluación de la investigación en fase III (realizada en Venezuela), las características particulares de cada vacuna desarrollada y en uso hoy en día, su aplicación y seguimiento una vez iniciado el plan nacional de vacunación, finalizando con los estudios de impacto económico y costo-efectividad.

**Palabras claves:** Inmunizaciones, diarrea aguda, rotavirus, cólera, fiebre tifoidea

### Summary

Advances in prevention of acute diarrheal disease with the use of oral vaccines have been accomplished thanks to research in cholera, typhoid fever and, with more success, in the prevention of rotavirus diarrhea. This consensus addresses updates in immunization against cholera, typhoid fever, indications and future vaccines. In particular, we refer to vaccinations against rotavirus, their initial studies, research evaluation in phase III (held in Venezuela), particular characteristics of each vaccine developed and in use today, and the follow up of its implementation once the national vaccination plan is initiated. Final considerations in relation to the economic impact and cost-effectiveness studies are stated.

**Key words:** Immunizations, acute diarrhea, rotavirus, cholera, typhoid fever

## INTRODUCCION

Los avances en la prevención de la enfermedad diarreica aguda con inmunización se han desarrollado en el área de vacunas orales, entre las cuales están las vacunas contra el cólera, la fiebre tifoidea y contra rotavirus. Es posible que en el futuro se cuente con vacunas contra *Echerichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* y *Salmonellas ssp.*, aspectos que no serán desarrollados en este capítulo.

### 1.- INMUNIZACIÓN CONTRA EL CÓLERA Y FIEBRE TIFOIDEA

El cólera es una enfermedad aguda, que cursa con diarrea por infección intestinal y es provocada por la bacteria Gram negativa *Vibrium cholerae*, en sus serogrupos 01y 0139(1,2), la cual ha causado pandemias desde la antigüedad (3,4). Desde hace más de 100 años existen vacunas contra el cólera, realizadas desde con bacterias atenuadas hasta con bacterias inactivadas con tecnología de recombinación de ADN(3,4,5,6,7). Las vacunas de bacterias inactivadas vía parenteral han dejado de ser utilizadas por su escasa eficacia (2,3,4,7,8). En la actualidad, disponemos de vacunas orales de bacterias atenuadas

e inactivadas contra el cólera que estimulan la inmunidad intestinal, utilizada en viajeros, pero su utilización en brotes y en zonas endémicas no está bien definido (3).

La vacuna oral inactivada BS-WC o rCTB-WC, combinada con la sub-unidad B de la enterotoxina, es preparada a partir de las 4 cepas de los biotipos *V. cholerae* clásico, *V. cholerae* El Tor, y los serotipos Ogawa e Inaba, obtenida por tecnología de recombinación del ADN(3,4,7). Ha demostrado ser una vacuna segura y proporciona protección de 80-85% durante los primeros 6 meses, especialmente contra formas severas de la infección(3,4,6,7,8,9,10), y protección de 60-70% por 3 años. La respuesta en intensidad y duración es inferior en niños de 2 a 5 años (20-30%) (3, 4,7, 10). Se administra en 2 dosis, con igual efecto protector que en 3 dosis(3,5,7,10,11). A través de la sub-unidad B, confiere protección cruzada de corta duración contra *Escherichia coli* enterotoxigenica (ECET), causa de diarrea del viajero y en niños (3,4,12). Su uso ha ganado reconocimiento como estrategia de control de brotes, así como su efecto protector por inmunidad en rebaño (herd immunity) en lugares de alta prevalencia (13). También ha mostrado eficacia en zonas con alta tasa de infección por VIH(14).

La vacuna oral de cepas de *V. cholerae* atenuadas, proveniente de la cepa CVD 103-HgR (cepa salvaje Inaba 569 B), contiene 5x10<sup>8</sup> vibriones atenuados, se administra en una sola dosis, es altamente inmunogénica (72-97%) y se alcanzan niveles séricos protectores 8 días después de la vacunación que se mantienen durante al menos 6 meses(3,4, 6,7,8). Es efectiva contra formas graves de la enfermedad, los biotipos clásicos y El Tor, con menor protección contra el serogrupo 0139. La cepa 0139 causó un brote en Bangladesh y

(\*) Médico cirujano, pediatra y puericulto. Infectólogo pediatra Jefe del Servicio de Pediatría de Medicina Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas.

(\*\*) Médico cirujano, pediatra y puericultor Neonatólogo Profesor titular de la Universidad del Zulia, Unidad Docentes del Hospital Universitario de Maracaibo.

en la India en la década de los 90(15), desplazando al serogrupo 01, con un comportamiento epidemiológico diferente. Hoy en día, se están desarrollando vacunas contra esta cepa que se encuentran en fase III; están estudiando la cepa CVD112 viva atenuada (ingeniería genética) y la cepa transportadora LPS O1 y polisacárido capsular del 0139(16).

Si bien hay avances importantes, hasta el momento no se cuenta con una vacuna que constituya una herramienta eficaz para prevenir el cólera. Las grandes medidas de prevención radican en proveer a la población agua potable, alimentos con control sanitario adecuado, tratamiento de aguas residuales y promover hábitos de higiene adecuados (16). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de las vacunas contra el cólera en situaciones de emergencia en conjunto con estrategias de prevención (7,8,16). Algunos expertos recomiendan las vacunas para personal de riesgo y viajeros a zonas endémicas con difícil acceso a centros de salud.

La fiebre tifoidea es una entidad endémica en Latinoamérica que afecta principalmente adolescentes y adultos jóvenes. Entre los síntomas que produce se encuentra la diarrea, en especial, en niños pequeños (17,18,19). Existen tres vacunas disponibles, dos de uso parenteral y una de uso oral. La vacuna de uso parenteral de células inactivadas está en desuso por sus efectos colaterales (17). Una nueva versión es la vacuna acelular de uso parenteral conformada por un polisacárido capsular de la *Salmonella typhi* Vi, el cual constituye la capsula de las cepas de *S. Typhi*, es timo- independiente; no es útil en menores de 5 años, confiere protección de 60 a 70% (17, 20, 21, 29, 23), se administra en una sola dosis vía intramuscular o subcutánea y confiere protección por 3 años (24). En el año 2001, a este polisacárido (Vi) se le unió la exotoxina A recombinante no tóxica de la *Pseudomonas aeruginosa* (denominada rEPA), lo cual mejora la inmunogenicidad de la vacuna y produce protección de 90% en niños de 2 a 5 años (24). Se administra una sola dosis y por su naturaleza es un antígeno timoindependiente que no es útil en niños menores de 2 años, debido a su escasa inmunogenicidad. Los estudios clínicos han demostrado protección de 60% a 72%, al menos durante un año, otorga protección después del séptimo día de ser administrada, es de baja reactividad y bien tolerada.

La vacuna de uso oral contiene una cepa mutante atenuada de *S. typhi* (Ty21a), se administra en 3 a 4 dosis, 7 a 8 días luego de colocada en el transcurso de una semana y alcanza niveles de hasta un 70% de protección(24,25). Se están realizando estudios fase II de vacunas orales de bacterias atenuadas de una sola dosis y con mejor inmunogenicidad que las que disponemos en la actualidad(26,27,28). Si se produce un brote de fiebre tifoidea en una comunidad, no se ha demostrado que la vacunación de los contactos sea eficaz para controlarlo. Es importante no distraer recursos y concentrarse en identificar y eliminar la fuente de infección; tampoco se ha demostrado la eficacia de la profilaxis con antibióticos. Si se requiere vacunar a pacientes inmunosuprimidos, lo in-

dicado sería utilizar la vacuna parenteral polisacárida Vi(16). La OMS recomienda la vacunación contra la fiebre tifoidea de todas las personas que viajen a países de alto riesgo (sudeste asiático, África y algunos sectores de Latinoamérica) y habitantes de zonas endémicas (prioridad en niños y adolescentes), refugiados, microbiólogos, personas que manejan alimentos y que conviven con portadores. Es discutible su uso en situaciones de desastre, inundaciones o terremotos, lo cual dependerá del riesgo real de fiebre tifoidea(16).

## 2. VACUNA CONTRA ROTAVIRUS

Las primeras vacunas disponibles contra el rotavirus debieron ser retiradas del mercado, debido a efectos adversos de invaginación intestinal. Luego de amplias investigaciones, en 2000 GlaxoSmithKline (GSK) tuvo la vacuna RIX4414 (P[8]G1) y Merck Sharp Dohme (MSD) la pentavalente (WC3 - G1, G2, G3, G4 y P[8]), las cuales demostraron ser seguras, eficaces y no estar relacionadas con invaginación intestinal, Tabla 1(29,30,31,32).

Para 2009, ambas vacunas han sido 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 (33). Es necesario realizar programas de vigilancia con estas vacunas para evaluar su impacto y seguridad, así como monitorear la circulación de los distintos tipos de rotavirus en períodos posteriores a la introducción de las mismas (33,34).

En Venezuela, Rotarix® fue aprobada por las instancias gubernamentales en septiembre de 2005 (Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel") y se introduce en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en abril de 2006. Recientemente se aprobó la forma líquida del producto (anteriormente fórmula liofilizada-buffer) para su uso en los programas de vacunación. La presentación líquida de RotaTeq® se aprobó en enero de 2008 para ser utilizada en los calendarios vacunales rutinarios.

### 2.1.- Rotarix®

#### - Eficacia

Esta vacuna ha sido evaluada en ensayos que abarcan más de 100.000 lactantes de Latinoamérica, Europa y Asia (Tabla No.1)(30,31,35,36). Los estudios fase III, en Latinoaméri-ca (54,61) y Europa (56), mostraron que Rotarix® ha sido altamente eficaz contra la diarrea severa en 85%, durante el primer año, y 81% en el segundo año de vida, en Latinoamérica. Así mismo, se observó alta protección durante el primer año (87%) y hasta el segundo año de vida (79%) en Europa (35). La eficacia en niños hospitalizados fue de 83% Latinoamérica, en los dos primeros años de edad (61). La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó con la gravedad de la enfermedad, con un 96% en niños con diarreas que ameritaron hospitalización (35) (Cuadro 1).

La eficacia contra la diarrea severa, durante los dos pri-

meros años de vida ha sido significativa (78%-82%) para los tipos de rotavirus diferentes a G1 (G3, G4 y G9), con una tendencia importante (44%) para el tipo G2(37). Recientemente, fue publicado un análisis integral para obtener resultados de eficacia más precisos contra los serotipos G1-G4 y G9(38). El análisis se hizo con los datos de los estudios fase II y III de la vacuna Rotarix® y muestra 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(38). Resultados similares fueron reportados para las diarreas de cualquier severidad.

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

| Rotarix® (GSK)                    | Fase II *           |                    | Fase III                               |                     |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------|--|---------------------|
|                                   | % Eficacia [IC95%]  |                    | % Eficacia [IC95%]                     |                     |
|                                   | Vesikari, 2004 (60) | Salinas, 2005 (53) | Ruiz Palacios-Pérez Schacht, 2006 (54) | Vesikari, 2007 (56) |
| CEA por RV                        | 72(12-87)           | 70(18-84)          | --                                     | 84 (77-89)          |
| GEA Grave por RV                  | 85(42-97)           | 86 (63-96)         | 85 (72-92)                             | 90 (85-94)          |
| Hospitalización por CEA RV        | --                  | 79(48-92)          | 85 (70-93)                             | 96 (84-100)         |
| Hospitalización por cualquier GEA | --                  | --                 | 42(29-53)                              | --                  |

(\*) Eficacia para un año de seguimiento en el caso de los estudios de Salinas et al, 2005 y Ruiz-Palacios et al., 2006 (30,31) y de dos temporadas de seguimiento para los estudios de Vesikari et al., 2004, 2007 (35,37).

**- Seguridad con respecto a invaginación intestinal**

El riesgo de invaginación intestinal con Rotarix® se evaluó en una muestra de 63.225 niños(31). Este estudio puso en evidencia que no existía aumento del riesgo de invaginación intestinal en el grupo vacunado con Rotarix®, ya que se observaron 6 casos con invaginación intestinal en el grupo vacunado y 7 en el grupo placebo, en los 31 días de seguimiento después de la administración de la primera dosis (RR = 0.85 para la primera dosis fue de 0.85 (IC95% 0.30-2.42)(31).

**- Eventos adversos y contraindicaciones**

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fue: ron: irritabilidad, pérdida de apetito, diarrea, vómitos, dolor abdominal y regurgitación pero no se encontró diferencias entre el grupo vacunado y el grupo placebo en ninguno de los estudios(30 31,36,38).

**- Dosis y administración**

Se administra por vía oral en dos dosis a los 2 y 4 meses de edad. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de vida hasta las 12 semanas y la segunda dosis de 4 a 8 semanas después de la primera. La vacuna no debe administrarse después de los seis meses de edad (24 semanas de vida)(39,40). Estudios recientes muestran que puede administrarse simultáneamente con vacuna de polio oral(40,41). Es compatible con otras vacunas combinadas y conjugadas como Hexavalentes (DTPa -Hib-VHB-VPI) o

Pentavalentes (DTP- VHB/Hib) y vacuna conjugada neumococo 7 valente(31,35).

**2.2.- 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)(32). Sus resultados se presentan en la cuadro 2.

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   |                            | G1           | G2          | G3            | G4            | G9           |
| Enfermedad grave* (G1-G4)  | Cualquier gravedad (G1-G4) | 74,90%       | 63,40%      | 82,70%        | 48,10%        | 65,40%       |
| 98,00%   | 74,00%                     | [67,3-80,9]† | [2,6-88,2]† | [<0-99,6]     | [<0-91,6]     | [<0-99,3]    |
| [88,3 100,0]†  | [66,8-79,9]†               |              |             |               |               |              |
| * 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]† | [89,8- 100]† |

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(32). 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).

**- Eficacia en niños prematuros**

En el grupo de la cohorte REST, RotaTeq® se administró 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(41).

**- Seguridad con respecto a invaginación intestinal**

La invaginación intestinal con RotaTeq® fue evaluada con minuciosidad. No se pudo demostrar asociación con invaginación intestinal, ya que se observaron 6 casos en el grupo vacunado y 5 en el grupo placebo durante el segui-

miento de 42 días posteriores a la vacunación. Se estimó un RR de 1.6 (IC95% 0.4 – 6.4) en este estudio(32). Puede ser administrada simultáneamente a vacuna de polio oral y con vacunas pentavalentes (DTPa-Hib-IPV)(42).

#### - Eventos adversos y contraindicaciones

Se ha descrito algunos efectos adversos a la vacuna RotaTeq® que varían según el estudio, sin embargo, en general, los eventos se mantienen entre 5.4 y 10.5% para la diarrea, entre 11.6 y 17.6% para los vómitos; entre 7.1 y 16.9% para la irritabilidad; menos de 35% para la fiebre y 34% para la disminución del apetito. La vacuna no debería ser administrada a lactantes con antecedentes de alergia severa a otras vacunas (anafilaxis) o de alergia después de la primera dosis o dosis subsecuentes de rotavirus.

#### - Dosis y administración

Presentación líquida para administración por vía oral. El esquema a administrar es de tres dosis (2, 4 y 6 meses de edad), con un intervalo de 2 meses de edad (mínimo de 4 semanas). Se recomienda que la edad máxima para administrar la primera dosis sea 14 semanas y 6 días de edad y para la última dosis sea 8 meses y 0 días de edad (32 semanas de vida)(40). Se puede iniciar la vacunación a las 6 semanas de vida y no debe iniciarse en lactantes mayores de 12 semanas de vida, también se puede administrar con vacunas separadas o combinadas: DTPa/DTP, Polio inactivado, Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B e, igualmente, con la vacuna conjugada de neumococo 7 valente(29,32,34). Ensayos más recientes han demostrado la posibilidad de administrar con polio oral(42). Se debe cumplir el esquema completo de 3 dosis con la vacuna RotaTeq® para garantizar el nivel y la duración de la protección frente a gastroenteritis por rotavirus observados en los ensayos clínicos.

### 2.3.- Intercambiabilidad de las vacunas

- Las series de vacunas deben completarse con el mismo producto iniciado
- No hay ensayos concluyentes, que avalen la intercambiabilidad en ambas vacunas
- Deben respetarse las dosis e intervalos en cada producto utilizado
- La individualización de cada caso es esencial
- La última dosis no debe ser administrada después de los 8 meses y 0 días

No hay estudios de intercambiabilidad en esquemas nacionales. Sin embargo, la vacunación no debería ser diferida en caso desconocer o no disponer del producto inicial. Probablemente la efectividad con el uso de esquemas incompletos será menor que el riesgo de completar el esquema con diferentes productos.

### 2.4.- Identificación de los serotipos de rotavirus durante períodos previos y posteriores a la introducción de las vacunas.

Hasta ahora los datos no muestran nada concluyente con

respecto a cambios en la circulación de las distintas cepas de rotavirus, como consecuencia de la aplicación de cualquiera de las vacunas, por lo cual una vigilancia implementada en forma adecuada durante periodos previos y post-administración de la vacuna es indispensable para evaluar su impacto en la epidemiología molecular de los rotavirus.

### 2.5.- Evaluación del impacto económico de la vacuna de rotavirus en Venezuela

En Venezuela existe un interés creciente por los estudios de impacto económico y de costo-efectividad, ya que son esenciales para la toma de decisiones en materia de salud. En un estudio realizado en el país, se estimó que un programa de vacunación antirotavirus evitaría alrededor de 168 muertes, 7.232 hospitalizaciones y 55.168 consultas ambulatorias durante los primeros cinco años de vida(43). Además, los resultados de esta investigación indican que, por cada 1.000 niños que nacen, el servicio de salud venezolano gasta alrededor de US\$7.174 en costos directos médicos durante los primeros cinco años de vida. Cada año, en Venezuela se gastan cerca de US\$ 5 millones en el tratamiento hospitalario y ambulatorio de la gastroenteritis por rotavirus. Un programa de vacunación anti-rotavirus en Venezuela disminuiría los costos en US\$ 2,5 millones. El estudio mostró que la aplicación masiva de dos dosis de la vacuna de rotavirus (con un costo de \$12 por dosis) sería altamente costo-efectiva y representaría un ahorro para el país (\$1.352 para prevenir un DALY/AVAD o años de vida ajustados por discapacidad).

### 3.- RECOMENDACIONES FINALES

La infección por rotavirus afecta prácticamente a la totalidad de los niños en países desarrollados y en desarrollo antes de los cinco años de edad y no hay factores de riesgo conocidos que predigan quien sufrirá el cuadro de diarrea grave. No hay tratamiento específico, excepto la rehidratación oral, en algunos casos. Las medidas higiénicas (deficientes en muchos lugares) no evitan por completo la transmisión viral. Los estudios de impacto económico y costo-efectividad son concluyentes a favor del uso de vacunas. La mortalidad en población infantil es inaceptable, en especial cuando se puede prevenir. Los datos epidemiológicos de la infección subestiman la realidad, por lo que el impacto podría ser mayor al percibido. La vacunación es la única medida preventiva eficaz. En los momentos actuales se dispone de dos vacunas eficaces, con adecuada respuesta inmune (IgA sérica) superior a 60% y con seguridad demostrada (muy poca reactogenicidad), para prevenir esta enfermedad. El análisis de datos de la vigilancia de rotavirus en Estados Unidos después de iniciada la vacunación masiva desde 2006 indica un retraso significativo en la aparición y magnitud de los episodios de diarrea por rotavirus al comparar con las temporadas 2007-2008(44). En vista de las premisas anteriores se recomienda el uso de cualquiera de las vacunas anti rotavirus disponibles en el país. Se deben implementar

sistemas de vigilancia epidemiológica para monitorear su seguridad e impacto en la disminución de enfermedad y la dinámica de circulación de los serotipos.

Aunque estas vacunas proporcionan una protección casi total frente a la infección grave por rotavirus, no protegen frente a la enfermedad diarreica causada por otros patógenos. Por ello, se recomienda mantener y promocionar otras estrategias para disminuirla, como el mejoramiento de las condiciones higiénicas y de saneamiento, sensibilizar sobre las terapias de rehidratación oral, la ejecución de mejores condiciones socio-económicas y disminución de la pobreza.

#### Declaración universal:

La OMS señaló el 5 de junio de 2009 como obligatorio agregar a los esquemas de inmunización de países subdesarrollados y desarrollados la inclusión de la vacuna anti-rotavirus para ser utilizada en todos los niños menores de seis meses de edad [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/rotavirus\\_vaccines\\_20090605/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/rotavirus_vaccines_20090605/en/index.html)

#### REFERENCIAS

- Zuckerman J, Rombo L, Fisch A: The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 521–30
- Kaper J, Morris J, Levine MM. Cholera. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 48–86.
- Hill D, Ford L, Lalloo DG. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 361–73.
- Kabir S. Cholera vaccines: the current status and problems. *Rev Med Microbiol* 2005; 16: 101–16.
- Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. *Lancet* 2004; 363: 223–33.
- Ryan ET, Calderwood SR. Cholera vaccines. *Clin Infect Dis* 2000; 31:561–65.
- WHO. Cholera vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; 76: 117–124.
- WHO. Cholera, 2004. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80: 261–268.
- Clemens JD, Harris JR, Sack DA, Conn L. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of follow-up. *J Infect Dis* 1988; 158: 60–69.
- Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Van Loon F, Chakraborty J, Ahmed F, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow up. *Lancet* 1990; 335: 270–73.
- Trach DD, Clemens JD, Ke NT, Thuy HT, Son ND, Canh DG, et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet* 1997; 349: 231–35.
- Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera and ETEC diarrhea. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 388–98
- Mohammad A, Emch M, Von Seidlein L, Mohammad Y, Sack DA, Rao M, et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *The Lancet*, 2005; 366:44-49
- Lucas ME, Deen JL, Von Seidlein L, Wang XY, Ampuero J, Puri M, et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique: *N Engl J Med*. 2005;352(8):757-767
- Waldor Mk, Mekalanos JJ. Peterson DL, Birkett A, Schvarcz R. Emergence of a new cholera pandemic: Molecular analysis of virulence determinants in *Vibrio Cholerae* 0139 and development of a live vaccine prototype. *J. Infect. Dis.* 1994; 170:278 20
- Tregnaghi M, Martín A, López E, Ceballos A, O’Ryan M, López P et al. En: Manual de vacunas de Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Vacunas no sistémicas. Colera y Fiebre tifoidea. Donnelley Moore RR Edit. Cap. 8. 2005. Madrid, España. pp:183-201.
- Rao PT, Rao KVK. Typhoid fever in children. *Indian J Pediatr* 1959;26:258-264.
- Scragg J, Rubidge C, Wallace HL. Typhoid fever in African and Indian children in Durban. *Arch Dis Child* 1969; 44:18-28.
- Mermin JH, Townes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. *Arch Intern Med* 1998;158:633-638
- Ivanoff B, Levine MM, Lambert PH. Vaccination against typhoid fever: present status. *Bull World Health Organ* 1994;72:957-971
- Acharya IL, Lowe CU, Thapa R, Gurubacharya VL, Shrestha MB, Cadoz M et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*: a preliminary report. *N Engl J Med* 1987;317:1101-1104.
- Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine* 1999;17:Suppl 2:S22-S27.
- CDC. Typhoid immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1994;43:1-7
- Klugman K, Koornhof H, Robbins J, Le Cam N. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine*. 1996; 14(5):435-8.

25. Ying F, Lin C, Zhang SM, Hernan MA, Olek JL, Coplan P, et al. The Efficacy of a Salmonella typhi Vi Conjugate Vaccine in Two-to-Five-Year-Old Children. *Vaccine* 2001; 26 (2):126-130
26. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Crys S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated Salmonella Typhi live oral Vaccine. *Vaccine*. 1999; 17 Suppl 2:S22-7
27. Garmory HS, Brown KA, Titball RW. Salmonella vaccines for use in humans: present and future perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 2002 Nov;26(4):339-53
28. Kirkpatrick BD, Tenney KM, Larsson CL, O'Neill JP, Ventrone C, Bentley M et al. The novel oral typhoid vaccine M01ZH09 is well tolerated and highly immunogenic in 2 vaccine presentations *J Infect Dis*. 2005; 192(3):360-366
29. Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005; 192:S17-S21.
30. Salinas B, Perez Schael I, Lindares AC, Palacios GM, Guerrero ML, Yarzal 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.
31. Ruiz-Palacios GM, Perez Schael I, Velazquez 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.
32. 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.
33. 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.
34. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (RR02):1-25
35. 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.
36. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem ED et al. Efficacy of RIX4414 live human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:937-943.
37. Linhares AC, Velazquez FR, Perez Schael I, Saez-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 infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 371:1181-1189
38. 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.
39. Comisión de Inmunizaciones. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Esquema de inmunizaciones en Venezuela para niños, niñas y adolescentes. Recomendaciones para 2008. *Arch Venez Puer Ped* 2008;71 (1):27-31
40. Castillo O. Rotavirus. En: Manual de Vacunas. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatr.a. Cap18. Edit. Panamericana.Venezuela. 2008, pp.143-147
41. Goveia MG, Rodriguez ZM, DiNubile MJ, Dallas JM, Itzler MR, Boslego ZW 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
42. Ciarlet MS, Grosso R, Liu Y, Heaton PM, Gottesdiener KM, Arredondo JL, 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.
43. Constenla D, Pérez-Schael I, Rheingans RD, Antil L, Salas H, Yarzabal JP. Evaluación del impacto económico de la vacuna antirrotavirus en Venezuela. *Rev Panam Salud Pblica*. 2006; 20(4):213-22
44. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity- United States, November 2007- May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700