

Editorial

Vacunación frente a rotavirus

E. ROMÁN RIECHMANN

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNACIÓN

La prevención de la diarrea aguda es aún uno de los principales objetivos en salud pública. En la infancia el principal agente etiológico de esta enfermedad es rotavirus del grupo A. Infecta prácticamente a todos los niños en los 5 primeros años de edad, aunque la principal expresión de la enfermedad aparece entre los 3 meses y 2 años de edad⁽¹⁾. Se ha descrito la enfermedad por rotavirus como más grave y relacionada más frecuentemente con deshidratación y hospitalización que la producida por otros agentes, tanto víricos como bacterianos.

Los estudios epidemiológicos realizados permiten estimar que por esta infección, prácticamente universal en los primeros 5 años de vida, un 15-20% de los niños necesitarán asistencia sanitaria y un 1-3% precisarán hospitalización. Así, cada año se darían a escala mundial en menores de 5 años 114 millones de episodios de diarrea por este agente con necesidad solo de cuidados domiciliarios, 24 millones con necesidad de consulta médica; 2,4 millones con necesidad de hospitalización y 610.000 muertes, éstas principalmente en países en desarrollo⁽²⁾.

La persistencia en la infancia de una alta morbilidad por rotavirus, tanto en países industrializados como en países en desarrollo e independientemente de la mejoría en las condiciones higiénicas y sanitarias y del uso generalizado de las

soluciones de rehidratación oral, hace que la vacunación sea considerada como la única estrategia con posibilidad de impacto sobre la prevención de la enfermedad. De hecho, se ha observado un aumento en la proporción de rotavirus en el total de diarreas infecciosas en niños menores de 5 años que precisan hospitalización. Rotavirus ha sido la causa del 22% de los casos hospitalizados, por este motivo en el período 1986-1999 y ha aumentado al 39% en los años 2000-2004, probablemente en relación con una disminución de las diarreas por bacterias y parásitos, más susceptibles de prevención con la mejoría de las condiciones higienicosanitarias⁽³⁾.

La suspensión en 1999 de la primera vacuna comercializada supuso de alguna forma un retraso en el progreso hacia una vacuna frente a rotavirus eficaz y segura, pero también trajo consigo una mayor concienciación, a todos los niveles, de la importancia y repercusión de esta enfermedad. Por ello, en los últimos años la Organización Mundial de la Salud, la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI) y el Programa para Tecnología Apropriada para la Salud (PATH), entre otras agencias internacionales, han considerado el desarrollo y la introducción de una vacuna frente a rotavirus como uno de sus objetivos prioritarios, creándose un Programa de Vacunas cuyo principal objetivo es acelerar la disponibilidad de vacunas económicamente accesibles cuyo uso resulte apropiado en los países en desarrollo⁽⁴⁾.

Correspondencia: Dra. Enriqueta Román Riechmann. Servicio de Pediatría. Hospital de Fuenlabrada Fuenlabrada 28940, Madrid. *Correo electrónico:* eroman.hflr@salud.madrid.org

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

DESARROLLO DE VACUNAS

Los estudios de cohortes han mostrado en la historia natural de la enfermedad una alta incidencia de infecciones repetidas en los dos primeros años de vida, siendo asintomáticas en más del 50% de los casos. Asimismo, han evidenciado que con el número de infecciones disminuye el número de casos sintomáticos y de enfermedades graves, lo que implica que la infección produce una protección parcial.

El desarrollo de vacunas frente a rotavirus comenzó en 1982 y el objetivo era reproducir la infección natural y la protección parcial que ésta produce mediante la administración oral de un rotavirus vivo atenuado, previniendo así la enfermedad grave con las infecciones posteriores. La carencia de un marcador inmunológico específico de protección frente a esta infección ha hecho que en los estudios de eficacia el parámetro de respuesta valorado sea la disminución en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el grupo vacunado respecto al grupo control (tasa de eficacia relativa).

Las primeras vacunas se basaron en el modelo jenne-rano y utilizaron cepas de rotavirus animales, de más fácil crecimiento que las cepas humanas y, naturalmente, atenuadas. Los estudios iniciales con una vacuna de rotavirus bovina, monovalente y oral (RIT 4237) ofrecieron una escasa respuesta en países en desarrollo. Estudios posteriores con vacunas monovalentes de mono *rhesus* y humano (M37) de virus atenuados describieron una gran variabilidad en los resultados, atribuida a la falta de protección específica de la vacuna monovalente. Surgió, así, la segunda generación de vacunas, las llamadas vacunas resor-tantes o recombinantes, que perseguían el proteger frente a las cepas de rotavirus más prevalentes en patología humana, G1, G2, G3 y G4, y se basaban en el carácter segmentado del genoma de rotavirus. Mediante coinfección de cultivos celulares con cepas de rotavirus animales y humanos se producían nuevas cepas con segmentos de ARN procedentes de las dos originales, seleccionándose como cepas vacunales aquellas en las que, como resultado del reordenamiento genético, el ARN contenía el segmento que codifica la proteína vírica VP7 (especificidad de tipo G) del rotavirus humano y el resto de segmentos del rotavirus animal^(6,7).

La primera vacuna recombinante desarrollada fue la de rotavirus resortante *rhesus*-humano tetravalente (RotaShield®),

que incluía tres cepas producto del reordenamiento genético entre rotavirus del mono *rhesus* y rotavirus humanos correspondientes a los serotipos G1, G2 y G4; y una cepa de rotavirus del mono *rhesus* antigénicamente similar al serotipo G3 humano. Los estudios de eficacia en Finlandia, EE.UU. y Venezuela demostraron una disminución en la incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus en un 70-90% de los niños vacunados, por lo que en agosto de 1998 fue autorizada para su uso en EE.UU., y fue recomendada para uso rutinario en niños sanos, tanto por el Comité Asesor de Vacunas (ACIP) de los CDC⁽⁸⁾, como por la Academia Americana de Pediatría⁽⁹⁾.

Los estudios de vigilancia de efectos adversos, tras la administración de aproximadamente 1.500.000 dosis en más de 600.000 lactantes de 2 a 6 meses de edad, sugirieron un aumento de riesgo de invaginación, por lo que el CDC aconsejó en Julio de 1999 la suspensión temporal de la administración de la vacuna. El Comité Asesor de Vacunas (CDC), basándose en la información científica disponible, concluyó que la invaginación se daba con un aumento significativo de incidencia en las 2 semanas siguientes a la administración de la vacuna y excluyó dicha vacuna de la vacunación sistemática del lactante sano en octubre de 1999. Dicha suspensión fue indicada también por la Academia Americana de Pediatría, de forma simultánea con la suspensión de la producción por el laboratorio. En la actualidad, y tras la revisión de los estudios casos-control en las poblaciones vacunadas, se reconoce la invaginación tras la administración de RotaShield® como un efecto adverso infrecuente (1 por 10.000 vacunados) y, sobre todo, en relación con la edad de administración de la primera dosis, pues el 80% de los casos de invaginación observados tuvo lugar en niños en los que ésta se había administrado pasados los 3 meses de edad⁽¹⁰⁾. Un hecho importante en el posterior desarrollo de vacunas ha sido la necesidad de estudios de seguridad que incluyesen un mínimo de 60.000 lactantes para detectar un riesgo de esa magnitud, aunque la evidente falta de asociación entre la infección por rotavirus salvaje e invaginación hace improbable este efecto adverso tras la administración de vacunas constituidas por cepas humanas.

Las vacunas orales de virus vivos atenuados desarrolladas o en fase de desarrollo se exponen en la Tabla I. Asimismo, se exponen en la Tabla II las características de las dos vacunas recientemente comercializadas (monovalente humana y pentavalente bovina-humana).

TABLA I. VACUNAS ANTIRROTAVIRUS ORALES (MODIFICADO DE 7)

Tipo de vacuna	Laboratorio	Composición	Fase desarrollo
Recombinantes			
• Rotavirus humano-simio	Wyeth Ayerst RotaShield®	Tetravalente humano-simio G1-G4	Comercializada en EE.UU. desde 1998, comercialización suspendida en 1999 ⁽¹⁾
• Rotavirus humano-ovino (pentavalente)	Merk RotaTeq®	G1 x WC3 G2 x WC3 G3 x WC3 G4 x WC3 P[8]x WC3	Comercializada en EE.UU. Aprobada en la UE
• Rotavirus humano-ovino (cuadrivalente)	NIH (EE.UU.)	G1 x UK G2 x UK G3 x UK G4 x UK	Fase II
Monovalentes			
• Rotavirus humanos RIX 4414	GlaxoSmithKline Rotarix®	G1 P [8]	Comercializada en Latinoamérica y UE. Aprobada en EE.UU.
• Rotavirus neonatales 116E (India) I321 (India) RV3 (Australia)	Bharat Biotech Bharat Biotech Universidad de Melbourne	G9 P[11] G10 P[11] G3 P[6]	Fase I Fase I Fase II
• Rotavirus de cordero LLR	Lanzhou Institute of Biomedical Products	G10 P[12]	Comercializada solo en China desde 2000

⁽¹⁾Los derechos de esta vacuna han sido transferidos posteriormente a los laboratorios BIOVIRX, Minneapolis, MN.

Vacunas recombinantes

- **Cepa bovina WC3:** segunda vacuna recombinante desarrollada de rotavirus bovino-humano, es una vacuna cuadrivalente que usa la cepa de rotavirus bovino WC3 y contiene cuatro cepas recombinantes que expresan la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los serotipos G1, G2 y G3 y la proteína VP4 del rotavirus humano correspondiente al genotipo P[8]. Los estudios de eficacia realizados en EE.UU. con tres dosis han demostrado una protección del 75% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 100% frente a la diarrea grave por este agente⁽¹¹⁾. Respecto a la seguridad los niños vacunados, presentaron en los siguientes 14 días a la administración de la vacuna una incidencia de fiebre, irritabilidad, vómitos o diarrea similar a la observada en el grupo control con placebo.

La versión pentavalente de esta vacuna (RotaTeq®, Tabla II) incorpora una quinta cepa con la especificidad G4. El estudio de eficacia y seguridad realizado con esta vacuna (3 dosis comenzando entre 6 y 12 semanas de edad y coincidiendo con el resto de vacunas del calendario salvo la polio) en 68.038 sujetos de 11 países, principalmente EE.UU. y Finlandia, ha confirmado la ausencia de riesgo asociado de invaginación (6 casos en 34.035 vacunados y 5 casos en 34.003 niños del grupo control). Así mismo, ha descrito una disminución en las visitas a la urgencia hospitalaria o en la necesidad de hospitalización por diarrea por rotavirus de un 94,5% en el grupo vacunado, frente al grupo control y, según el tipo G, del 95% en el G1, 87% en el G2, 93% en el G3, 89% en el G4 y 100% en el G9. Dentro de este estudio en el análisis de eficacia realizado en un subgrupo de 5.673 sujetos la pro-

TABLA II. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS DOS VACUNAS AUTORIZADAS (MODIFICADO DE 2, 19 Y 25)

	Rotarix®	Rotateq®
Laboratorio	GlaxoSmithKline Biologicals	Merck and Co., Inc. (EE.UU.) Sanofi Pasteur MSD (Europa)
Tipo de vacuna	Monovalente humana atenuada	Pentavalente bovina-humana recombinante
Cepas vacunales	RIX4414	Bovina WC3 (G6P[7]) Recombinantes humana-bovina: G1 x WC3 G2 x WC3 G3 x WC3 G4 x WC3 P[8]x WC3
Tipos incluidos	G1P[8]	G1, G2, G3, G4, P[8]
Presentación	Liofilizado para reconstitución con buffer	Líquida con buffer
Regimen de dosis	Dos dosis orales Primera: 6-14 semanas de edad Segunda dosis: pasadas 4 semanas Edad máxima segunda dosis: 24 semanas	Tres dosis orales Primera dosis: 6-12 semanas de edad Segunda y tercera dosis: intervalos 4-10 semanas Edad máxima tercera dosis: 32 semanas
Eficacia:		
• Disminución hospitalización por RV	85% (IC 95%: 69,6-93,5)	95,8% (IC 95%: 90,5-98,2)
• Disminución GEA grave por RV	84,8% (IC 95%: 71,1-92,7)	98% (IC 95%: 88,3-100)
• Disminución hospitalización GEA cualquier etiología	42% (IC 95%: 29-53)	59% (IC 95%: 51,7-65)
Seguridad	Lactantes incluidos: 63.225, en 11 países de Latinoamérica y Finlandia	Lactantes incluidos: 68.038, en EE.UU, Finlandia, Alemania, Bélgica y Suecia
Invaginación intestinal	No aumento del riesgo	No aumento del riesgo
Contraindicaciones (además de las generales de todas las vacunas)	Historia previa de invaginación intestinal Malformación congénita gastrointestinal Inmunodeficiencia No se recomienda a lactantes con infección asintomática por el VIH	Historia previa de invaginación intestinal Malformación congénita gastrointestinal Inmunodeficiencia No se recomienda a lactantes con infección asintomática por el VIH
Vacunación de contactos de inmunodeprimidos y de embarazadas	Precaución	Precaución
Autorización	EMA: febrero 2006	FDA: febrero 2006 EMA: junio 2006
Comercialización en España	Julio 2006	Pendiente

tección frente a cualquier diarrea por rotavirus fue del 74% y frente a la grave del 98%; según el tipo G la protección frente a cualquier diarrea por rotavirus fue del 75% para el G1, 63% para el G2, 83% para el G3, 48%

para el G4 y 65% para el G9. En el análisis de seguridad desarrollado en un subgrupo de 9.605 sujetos no hubo diferencia tras la administración de vacuna en la incidencia de fiebre, diarrea o vómitos entre el grupo vacu-

nado y el control. Se detectó eliminación viral de cepas vacunales solo en el 12,7% de los vacunados^(12,13).

Rotateq® se presenta en formulación oral líquida, y se administra en 3 dosis, a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una edad máxima de 26 semanas. Los estudios de inmunogenicidad han demostrado la necesidad de administrar 3 dosis (Tabla II). Se puede coadministrar con las vacunas del calendario, aunque la administración simultánea con la vacuna oral de la polio no se ha estudiado, por lo que debe transcurrir un intervalo de, al menos, dos semanas entre ambas vacunas. Asimismo, está pendiente de confirmar la compatibilidad con la vacuna antipertusis. Ha sido autorizada en EE.UU., por la FDA, en febrero de 2006 y en agosto han sido publicadas por el Comité Asesor de Vacunas de los CDC las recomendaciones sobre su utilización, indicando la vacunación rutinaria de los niños sanos a los 2, 4 y 6 meses de edad⁽¹⁾. En la Unión Europea ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en junio de 2006.

- **Cepa bovina UK:** una tercera vacuna cuadrivalente en desarrollo en EE.UU. utiliza la cepa bovina UK e incluye cuatro cepas de rotavirus recombinantes humano-bovinos con especificidad para los tipos G1, G2, G3 y G4. Los estudios realizados han comprobado su tolerancia e inmunogenicidad, aunque la respuesta de anticuerpos neutralizantes esté dirigida principalmente a la cepa bovina⁽¹⁴⁾. En la actualidad, se propone una vacuna hexavalente, incorporando cepas de rotavirus humano-bovino con especificidad G9 y G8, y con una pauta de administración más precoz (0 a 4 semanas la primera dosis) para disminuir aún más el riesgo de invaginación⁽¹⁵⁾.

Vacunas monovalentes

Rotavirus humanos

- **Cepa RIX4414:** la cepa inicial era un rotavirus humano con especificidad G1 P[8] aislado de un niño con gastroenteritis. Esta cepa fue clonada y pasada por cultivos de células Vero, obteniéndose la cepa vacunal RIX4414, menos reactógena que la cepa original. Los estudios clínicos realizados en Finlandia, Latinoamérica (Brasil, Méjico y Venezuela) y Asia (Singapur) con dos dosis mostraron una eficacia del 70-73% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 86-90% frente a la diarrea grave. En el estudio asiático la baja incidencia de gastroenteritis

por rotavirus en el período de estudio hizo imposible la valoración de la eficacia vacunal. En estos estudios se observó una incidencia de efectos adversos similar al grupo control, y menor que con la cepa original. La mayor incidencia de fiebre se dio en el estudio latinoamericano, en relación con la administración conjunta de la vacuna antipertusis de célula entera^(16,17).

El estudio de eficacia y seguridad en fase III ha incluido a 63.225 sujetos en 11 países de Latinoamérica y en Finlandia (2 dosis comenzando entre 6 y 13 semanas de edad y coincidiendo con el resto de vacunas del calendario salvo la polio) no detectándose riesgo asociado de invaginación (6 casos en 31.673 vacunados y 7 casos en 31.552 niños del grupo control). El análisis de eficacia en un subgrupo de 20.169 niños ofreció una protección frente a la gastroenteritis grave por rotavirus y a la hospitalización asociada de un 85% y frente a la hospitalización por diarrea de cualquier causa del 42%. La protección frente a los distintos tipos G fue del 92% frente al G1, 87% frente al G3, G4 y G9 y del 41% frente al G2 (solo 6 casos en vacunados y 10 en grupo control). Se ha observado eliminación de cepas vacunales en más del 50% de los sujetos vacunados⁽¹⁸⁾.

Rotarix® se presenta en formulación oral liofilizada con un buffer para su reconstitución, y se administra en 2 dosis, a los 2 y 4 meses de edad, con una edad máxima de 24 semanas. La inmunización se puede iniciar a partir de las 6 semanas de edad con un intervalo mínimo entre dosis de cuatro semanas (Tabla II). Se puede coadministrar con las vacunas del calendario, aunque la administración concomitante con la vacuna antipoliomielítica oral puede disminuir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna de rotavirus; no obstante, no hay evidencia de que la protección clínica disminuya con la administración simultánea de estas dos vacunas.

Fue autorizada en México en julio de 2004, y comercializada allí en enero de 2005. Actualmente está autorizada en la mayoría de países de Latinoamérica e incorporada al Programa Nacional de Vacunación de Brasil, Panamá, Venezuela y México. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado su comercialización en febrero de 2006 y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en julio de 2006⁽¹⁹⁾. En EE.UU. está pendiente de aprobación por la FDA.

- **Cepas neonatales:** su utilización como vacunas se basa en el hecho de que algunas cepas de rotavirus producen infecciones asintomáticas en recién nacidos, infecciones que producen protección frente a la enfermedad posterior. Estas cepas neonatales podrían ser naturalmente menos virulentas. En la actualidad hay tres cepas en estudios fase I y II, dos de ellas en la India, ambas cepas de rotavirus recombinantes naturales bovino-humano, y una tercera en Australia (Tabla I)⁽²⁰⁾.

Rotavirus de cordero

La vacuna que incluye una cepa de rotavirus de cordero (LLR), atenuado por pases en cultivos, está comercializada en China desde el año 2000 para uso exclusivo allí. Los estudios realizados han demostrado que es segura e inmunogénica, con 61% de respuesta de anticuerpos neutralizantes en vacunados, pero hasta el momento no han sido publicados resultados de estudios de eficacia⁽²⁰⁾.

Futuras vacunas

La búsqueda de una mayor efectividad, sobre todo en países en desarrollo, ha llevado a la elaboración de nuevas vacunas. Se han planteado varias modificaciones en las vacunas de segunda generación, como la encapsulación de partículas víricas o el uso de otras vías de administración, como la intranasal. Asimismo, se están investigando vacunas de tercera generación que incluyen el desarrollo de partículas sin ARN viral (VLPs) con los antígenos mayores del rotavirus y vacunas de ADN plasmídico, que codificaría proteínas víricas específicas. Lo costoso de su producción hace que sea difícil considerarlas como un futuro para países de bajos ingresos.

SITUACIÓN ACTUAL

Ya es una realidad la disponibilidad en nuestro medio de dos vacunas seguras y eficaces frente a la enfermedad grave por rotavirus producida por los tipos más prevalentes en patología humana. Ambas son de administración oral en dos (Rotarix®) o 3 dosis (Rotateq®), pudiéndose administrar con las vacunas habituales. La cepa vacunal monovalente se replica bien en el intestino mientras que en la pentavalente la replicación es peor y precisa la administración

de mayor dosis. Las diferencias observadas en la eficacia pueden ser explicadas en parte por las distintas escalas de gravedad clínica utilizadas y, aunque ambas vacunas ofrecieron protección frente a los tipos circulantes durante el estudio incluido el emergente tipo G9, con la vacuna monovalente la protección frente al tipo G2 puede ser menor que frente al resto de tipos. Respecto a la ausencia de aumento de riesgo de invaginación puede estar en relación con la menor edad a la que se han administrado estas vacunas respecto a Rotashield® y en el caso de Rotarix® con ser ésta una cepa de rotavirus humano. Está pendiente en ambas vacunas el comprobar la eficacia en países en desarrollo, ya que todavía no hay resultados de estudios de eficacia en Asia y África.

La valoración de un programa de vacunación implicaría el conocimiento de la repercusión local de la enfermedad, con la consolidación de un sistema normalizado de vigilancia de rotavirus para establecer la carga real de la enfermedad atribuible a la infección. Para ello, el Departamento de Vacunas y Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud ha elaborado un protocolo genérico para la vigilancia hospitalaria de la gastroenteritis por rotavirus en la edad pediátrica, que incluye también una encuesta sobre la utilización de los servicios sanitarios por este proceso⁽²¹⁾.

Asimismo, es fundamental un programa de vigilancia de incidencia de invaginación y otros efectos adversos tras la distribución de cualquiera de las vacunas, y un seguimiento de los tipos de rotavirus circulantes por la posible emergencia de nuevas cepas.

La disponibilidad de estas vacunas hace que la gastroenteritis por rotavirus pueda ser considerada como la enfermedad prevenible por vacunas más frecuente entre los niños en la Unión Europea⁽²²⁾. De hecho, la necesidad de prevención de la infección, la administración vía oral y la compatibilidad con los calendarios vacunales de los distintos países ha hecho que recientemente se considere la incorporación de esta vacunación en Europa como una inmunización universal para los lactantes menores de 6 meses, sin especificar grupos de riesgo⁽²³⁾.

El mayor impacto de la vacunación se dará, presumiblemente, en países en desarrollo, donde la repercusión de la enfermedad es mayor y donde el objetivo primario de la vacuna es la prevención de muertes⁽²⁴⁾. En países industrializados

como el nuestro el objetivo es la prevención de la enfermedad grave y de los costes médicos y sociales asociados, por lo que serán los estudios de coste-efectividad los implicados en las estrategias de vacunación y será fundamental el papel de los pediatras en la sensibilización, difusión y aplicación de la vacuna, como recientemente ha establecido el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría⁽²⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; **55** (No. RR-12): 1-13.
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; **368**: 323-32.
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 304-6.
- Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005; **192**: S160-6.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1022-1028.
- Aristegui J. Vacunas en investigación y desarrollo: Rotavirus. En: Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial SL, 2004. p. 761-74.
- Román Riechmann E. Vacunación frente a rotavirus. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunas en pediatría 2005, 3ª ed. Madrid: Marco Gráfico Imprenta S.L, 2005. p. 602-27.
- Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of Rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; **48**: 1-23.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus disease: Guidelines for use of Rotavirus vaccine. *Pediatrics* 1998; **102**: 1483-91.
- Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; **21**: 20-5.
- Clark HF, Bernstein D, Dennehy P, Offit P, Pichichero M, Treanor J et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; **144**: 184-90.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; **354**: 23-33.
- Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, Heaton PM. The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) –human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; **25**: 577-583.
- Eichelberger MC, Sperber E, Wagner M, Hoshino Y, Dudas R, Hodgins V et al. Clinical evaluation of a single oral dose of human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines Wa x UK (P1A[8],G6) and Wa x (DS-1 x UK) (P1A[8],G2). *J Med Virol* 2002; **66**: 407-16.
- Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chonock RM et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* 2005; **192**: S22-9.
- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng S-Q, Szakal ED, Delem A et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: 937-43.
- Salinas B, Pérez-Schael I, Lindares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero L, Yarzabal JP et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**: 807-16.
- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez R, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 11-22.
- Moraga F. Vacunas frente a Rotavirus. En: Román E. Madrid: Gastroenteritis/Infección por rotavirus, 2006 (en prensa).
- Bresee J, Parashar UD, Widdowson M-C, Gentsch JR, Steele D, Glass RI. Update on rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**: 947-52.
- Bresee J, Parashar U, Holman R, Gentsch J, Glass R, Evanoff B et al. Generic Protocols: hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and community based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. *WHO publication* 2002; WHO/V&B/02; **15**: 1-67.
- Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; **25**: S7-S11.
- Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Human rotavirus vaccine Rotarix™ (RIX4414) is highly efficacious in Europe. 24th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases -ESPID, Basel, 3-5 de mayo. Book of Abstracts 2006; **75**: 41.
- Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet* 2004; **363**: 64-653.
- Giménez Sánchez F, Martínón Torres F, Bernalda Iturbe E, et al. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr (Barc)* 2006; **64**: 573-577.