

Artículo de revisión

Aplicación universal de la vacuna de rotavirus: impacto en la mortalidad y hospitalizaciones por diarrea

Irene Pérez Schael

Investigadora jubilada. Laboratorio de Investigación de Enfermedades Entéricas de la Infancia. Instituto de Biomedicina, MPPS, UCV. Caracas, Venezuela.

Recibido 29 de septiembre de 2011; aceptado 23 de noviembre de 2011

Resumen: En EE.UU., Australia y algunos países latinoamericanos y europeos en donde se ha incorporado la vacuna de rotavirus a los programas nacionales de inmunización, se ha observado una reducción significativa de las tasas de mortalidad y hospitalización por diarrea. Además, pareciera que la vacuna confiere protección a los niños no vacunados, lo que sugiere que sería capaz de inducir un beneficio indirecto a la población (inmunidad de rebaño). En este artículo se hace una revisión de la información publicada, recientemente, con respecto al impacto de la inmunización con rotavirus en la carga de la diarrea en la niñez.

Palabras clave: impacto, vacuna, rotavirus.

Worldwide application of the rotavirus vaccine: impact on mortality and hospitalizations due to diarrhea

Abstract: In the United States, Australia and some Latin-American and European countries where the rotavirus vaccine has been incorporated into the national immunization programs, a significant reduction of mortality and hospitalization rates due to diarrhea have been seen. It would also seem that the vaccine confers protection to non vaccinated children, which suggests that it might be able to induce an indirect benefit to the population (herd immunity). This paper presents a review of the recently published information regarding the impact of rotavirus immunization on the childhood diarrhea load.

Keywords: impact, vaccine, rotavirus.

Correspondencia:

E-mail: ireneperezschael@gmail.com

Introducción

Actualmente, dos vacunas anti-rotavirus (una monovalente y otra pentavalente) están en el mercado y han sido incorporadas en los programas nacionales de inmunización de varios países; es el momento oportuno para evaluar su funcionamiento en el mundo real. Por ejemplo, se deben evaluar la eficacia cuando es aplicada rutinariamente, el impacto en la población no vacunada (inmunidad de rebaño), la duración de la protección, los efectos de su aplicación en la epidemiología del virus (morbi-mortalidad, edad, estacionalidad, circulación de las distintas cepas, entre otras características), así como la seguridad. En los últimos años ya han aparecido algunas respuestas en esta dirección. El propósito de esta revisión es actualizar la información que

ha sido publicada al respecto, especialmente, revisar lo publicado en relación al impacto de la vacuna en las hospitalizaciones y muertes por diarrea aguda en poblaciones vacunadas.

Rotavirus: importancia, epidemiología y biología molecular

La diarrea por rotavirus es la más común, la más severa y la que causa más deshidratación en el mundo [1,2]. Estimaciones recientes indican que este virus causa 114 millones de episodios, 2,3 millones de hospitalizaciones y 527.000 muertes cada año [3,4]. Estas muertes representan el 29% del total de fallecimientos en la población menor de 5 años, reflejándose en la incidencia de 1.440 muertes por

rotavirus cada día o una muerte cada minuto [3]. Aunque la incidencia de la diarrea por rotavirus es similar en todo el mundo, la distribución de las muertes es muy desigual ya que aproximadamente el 86% suceden en los países más pobres y con mayor mortalidad; de hecho, más del 50% están localizadas en 6 países (India, Nigeria, China, Pakistán, Etiopía y República Democrática del Congo) [3]. Recientemente, se ha estimado que la introducción de la vacuna sería altamente efectiva en países muy pobres y evitaría la muerte de 2,5 millones de niños entre el 2007 y el 2025, con una reducción de 225.000 muertes por año [5].

En Venezuela, cada año, ocurren 118.000 episodios de diarrea por rotavirus, 39.000 hospitalizaciones y 300 muertes en niños menores de 5 años [6,7]. Es decir que 1 de cada 5 niños visita al médico por causa de estos virus, 1 de cada 14 se hospitaliza y 1 de cada 1.800 muere antes de cumplir los 5 años de edad [6,7].

En general, los rotavirus son muy contagiosos, se propagan a través de la ruta fecal-oral y son muy estables en el medio ambiente, lo que facilita su transmisión. Producen diarrea líquida, acompañada de fiebre y vómitos que pueden conducir rápidamente a un cuadro de deshidratación. La diarrea severa por rotavirus es más frecuente en el primer año de vida, presenta un comportamiento estacional en algunos países e induce inmunidad que aumenta con la severidad de los episodios y los contactos sucesivos con el virus [1,2,8].

Los rotavirus son virus no envueltos que tienen una estructura muy organizada en 3 capas concéntricas (centro, capa interna y externa) que rodean el material genético, formado por una doble cadena de ARN [1]. El genoma está fraccionado en 11 segmentos, codificando independientemente cada uno para una proteína, con la excepción del segmento 11 que codifica para dos proteínas. Esta característica le permite al virus formar re-arreglos génicos que se expresan en múltiples combinaciones, constituyendo el mecanismo de evolución genética más importante. En la capa externa se encuentran dos proteínas, denominadas VP4 (sensible a las proteasas) y VP7 (glicoproteína), que tienen capacidad neutralizante. Estas dos proteínas son la base para su clasificación en serotipos G, de acuerdo a la VP7, y genotipos P según la VP4 [1]. Al presente, se han reportado 23 tipos G y 32 tipos P en mamíferos y aves, de los cuales 12 tipos G y 15 tipos P son humanos [9]. Esta clasificación permite distinguir las cepas de rotavirus de acuerdo a la combinación de los tipos G y P, siendo las siguientes combinaciones las más frecuentes: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] [10-13]. Sin embargo, publicaciones recientes indican la aparición de cepas emergentes, como G5, G8 y G12 con distintas combinaciones P que indican que los rotavirus expresan una gran variabilidad genética que podría tener importancia en el impacto de las vacunas [10,14,15]. Al mismo tiempo, la prevalencia de los distintos genotipos varía en el tiempo y geográficamente, hecho que complica aún más la situación [9,10].

La marcada variabilidad genética de los rotavirus es

una de las razones consideradas para explicar la menor eficacia que se ha observado en los países más pobres [15]. Otro aspecto, también considerado, es el aumento de la presión ejercida por la inmunidad de la vacuna que pudiera favorecer la circulación de una cepa específica contra la cual sería poco eficaz. Un ejemplo podría ser el caso de la alta prevalencia de la cepa G2P[4] en períodos posteriores (2007-2008) a la introducción de la vacuna monovalente en Brasil [16,17]. Sin embargo, la vigilancia de la circulación de cepas que muestra una disminución del genotipo G2[P4] en 2009 en Brasil, y el predominio de esta cepa en períodos previos a la inmunización en otros países de la región, como Honduras, Guatemala y Paraguay, sugiere que el incremento de la misma podría estar más relacionado con el patrón de circulación de los rotavirus que con la inmunidad inducida por la vacuna [9,18]. Así mismo, estudios de efectividad (durante la comercialización) en distintos lugares de Brasil, mostraron que la vacuna fue eficaz (77% - 95%) contra la cepa G2P[4], lo que apoya la hipótesis anterior [9,19,20]. Sin embargo, no hay un consenso al respecto. Por otro lado, en Australia en donde ambas vacunas han sido introducidas en el programa de inmunización pero sin aplicarse simultáneamente en una misma población o el mismo estado, se observó una diferencia en la distribución de los genotipos para cada vacuna [21]. Por ejemplo, la cepa G2P[4] fue la más frecuente en aquellos estados donde se aplicó la vacuna monovalente mientras que la cepa G3P[8] predominó en donde fue aplicada la vacuna pentavalente, lo que sugiere que la presión inmune es diferente para cada vacuna. Esta compleja situación reafirma la necesidad de evaluar el impacto de la vacuna en la evolución genética de los rotavirus mediante el monitoreo de la circulación de cepas de rotavirus antes y después de la inmunización [9, 14,15].

Registro y aplicación universal de la vacuna de rotavirus

En general, los progresos en salud explican el decrecimiento global de la mortalidad por diarrea durante las 2 últimas décadas, no obstante, la diarrea severa por rotavirus ha aumentado [4,22]. Esto se interpreta porque las mejoras en la higiene y salubridad tienen mayor impacto en las diarreas causadas por bacterias y parásitos, mientras que no existen medidas de este tipo que afecten a los rotavirus [23]. Por ejemplo, la frecuencia de rotavirus en los hospitales de países más desarrollados, como Argentina y Chile, es más alta que en países menos desarrollados, como Venezuela, porque en estos últimos las diarreas bacterianas todavía ocupan un lugar muy importante [24]. Por esto, las vacunas constituyen la mejor estrategia para controlar este virus.

Las vacunas de rotavirus en comercialización presentan diferencias en sus estrategias de desarrollo. La primera es una vacuna monovalente (Rotarix®), desarrollada por GlaxoSmithKline (GSK), que contiene la cepa humana atenuada 89-12 (G1P[8]) y se aplica en dos dosis a los 2 y 4

meses de edad [25]. La segunda es una vacuna pentavalente (RotaTeq®), desarrollada por Merck & Co, Inc., que contiene 5 cepas re-arregladas a partir del virus bovino WC3 (G6P[5]) y las cepas humanas con las especificidades G1, G2, G3, G4 y P[8], aplicadas en 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad [26]. Ambas vacunas han sido igualmente eficaces en los estudios clínicos previos al registro de la vacuna [4,25,26].

Anteriormente, las vacunas tardaban de 10 a 15 años para ser incorporadas en los programas nacionales de inmunización de los países en desarrollo e incluso el mismo lapso de tiempo fue pronosticado para la vacuna de rotavirus [27]. Pero la agenda global para el desarrollo y aplicación universal de esta vacuna, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Global Alliance for Vaccine Immunization (Alianza GAVI), cambió esta realidad para ésta y para todas las vacunas [28]. Con la vacuna de rotavirus se rompió este paradigma porque fue incorporada simultáneamente a los programas de inmunización en países desarrollados como EE.UU. y países en desarrollo como Brasil, El Salvador, Nicaragua, Panamá y Venezuela en 2006 [9,29,30].

Por primera vez en la historia de las inmunizaciones, una compañía farmacéutica se atrevió a registrar una vacuna primero en un país en desarrollo. Esto sucedió con la vacuna Rotarix® de GSK que fue registrada en 2004, en México y República Dominicana, antes de ser licenciada en un país desarrollado. Con la vacuna RotaTeq® de Merck & Co, Inc. sucedió algo similar, ya que la vacuna fue registrada en el mismo año (2006) en EE.UU. y Nicaragua. Hasta el momento, estas vacunas han sido registradas en más de 100 países del mundo.

En el año 2006, la OMS dio su recomendación para el uso de ambas vacunas en América y Europa, pero la aprobación para África y Asia tuvo que esperar por resultados de eficacia con las vacunas en esos continentes. En 2009, la OMS recomendó la incorporación de las vacunas RotaTeq® y Rotarix® en los programas nacionales de inmunización en forma universal, es decir para los 5 continentes [31,32]. Ambas vacunas también fueron pre-calificadas por la OMS.

En América, Rotarix® ha sido incorporada masivamente en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en Brasil (2006), Bolivia (2008), Ecuador (2007), Colombia (2009), El Salvador (2006), Guatemala (2009), Honduras (2009), México (2007), Panamá (2006), Paraguay (2010), Perú (2009) y Venezuela (2006); mientras que RotaTeq® fue incorporada nacionalmente en Islas Caimanes (2009), Guyana (2010) y Nicaragua (2006) [9,30]. En EE.UU. primero fue incorporada la vacuna RotaTeq® (2006) y posteriormente la vacuna Rotarix® (2008); en Europa, la vacuna monovalente es aplicada en Alemania (parcialmente), Bélgica, Francia, Luxemburgo e Italia; la vacuna pentavalente en Finlandia y ambas vacunas han sido incorporadas en los sistemas nacionales de inmunización en Austria y Australia [33-35].

Impacto de la vacuna de rotavirus en las hospitalizaciones y muertes por diarrea

A 5 años de la aplicación masiva de la vacuna de rotavirus, su impacto ha sido evaluado en 10 países: Bélgica, Brasil, El Salvador, Francia, México y Panamá en donde se aplica la vacuna Rotarix®; en Nicaragua, donde fue incorporada la vacuna RotaTeq® y en Austria, Australia y EE.UU. en donde se utilizan ambas vacunas.

Los programas de inmunización para prevenir la enfermedad por rotavirus han tenido un impacto considerable en la mortalidad por diarrea. Por ejemplo, en México, después de aplicar la vacuna monovalente, se redujeron las muertes anuales por gastroenteritis en 41% (95% IC: 36-47) en los niños < 1 año y 35% (95% IC:29-39) en los niños < 5 años [36]. En Brasil, donde también fue aplicada la vacuna monovalente, se observó una disminución de la tasa de mortalidad por diarrea entre 30% (95% IC:19-41) y 39% (95% IC:29-49) en el primer año de vida y entre 29% (95% IC:10-49) y 33% (95% IC:15-52) en los niños con edades de 1 a 4 años [37]. Recientemente, fue publicado un trabajo que muestra el análisis del comportamiento de las muertes por diarrea en Brasil, donde fueron revisados los datos nacionales de mortalidad por diarrea en niños < 5 años, antes y después de introducida la vacuna monovalente [38]. En dicho estudio, se corroboró lo encontrado anteriormente y se observó una disminución de la mortalidad por diarrea de 22% (95% IC:6-44), principalmente en los menores de 2 años y durante los 3 años (2007-2009) del estudio. Es importante destacar que este impacto fue muy significativo en las zonas más pobres de Brasil, donde, en números absolutos, la reducción fue substancialmente mayor y proporcional a la carga de mortalidad.

El impacto de la vacuna también ha sido evidente en las hospitalizaciones por diarrea. Un ejemplo de ello lo son también Brasil y México. En el primero, se observó una disminución de los egresos hospitalarios por gastroenteritis de 26% en 2006 y 48% en 2007 en la población menor de 1 año, analizando los datos del sistema de información nacional [39]. Como sucedió en el caso de la mortalidad, el impacto fue mayor en los lugares con mayor cobertura. Otro estudio realizado en un hospital en Sao Paulo apoya estos resultados al mostrar una reducción de 59% en los ingresos por rotavirus y de 29% en todos los episodios de diarrea en niños < 5 años, siendo mayor el impacto en los menores de 1 año (69%; 95% IC: 25-87) [40]. En México, las hospitalizaciones por diarrea decrecieron 11% en el año 2008 y 40% en el 2009 [41]. Aunque también el impacto se observó en los niños mayores de 1 año, éste fue mayor en el primer año de vida. En Panamá, la vacuna monovalente también ha sido eficaz en disminuir las hospitalizaciones por diarrea en niños < 5 años, en 22% y 37% en los años 2007 y 2008, respectivamente [42]. Sin embargo, en este país, la reducción fue similar en todas las edades. En El Salvador, en los menores de 5 años, la vacuna monovalente redujo los ingresos hospitalarios por diarrea en 81% (95% IC: 78-84) en 2008 y 69% (95% IC: 65-73) en 2009,

comparados con el año 2006 [43]. Así mismo, las visitas al médico bajaron 48% (95% IC: 47-44) en 2008 y 35% (95% IC: 34-35) en 2009. También se observó un impacto en los niños > 2 años. Igualmente, en Europa, la aplicación universal de las vacunas causó un descenso importante de las hospitalizaciones y consultas por diarrea. Por ejemplo, en Bélgica, la reducción fue de 65% (95% IC: 62-69) en el primer año después de aplicada la vacuna y de 80% (95% IC: 77-83) en el segundo año en la población menor de 5 años [44] y en Francia se observó 98% (95% IC: 83-100) de disminución de las hospitalizaciones por rotavirus en menores de 2 años [45].

La vacuna pentavalente, igualmente, ha sido exitosa en disminuir la morbilidad por diarrea en países en desarrollo, como Nicaragua, y en países desarrollados como EE.UU. y Australia. En Nicaragua la reducción del número total de diarreas en los niños menores de 1 año fue de 23% y de 6% en los niños mayores [46], a pesar de que la efectividad de la vacuna ha sido algo más baja que la de países industrializados [47].

En EE.UU., distintos estudios han mostrado que la vacuna pentavalente ha tenido un impacto substancial en el comportamiento de la epidemiología de los rotavirus según análisis de datos de distintas fuentes [4, 48-51]. En síntesis, según datos de la red nacional de vigilancia, la estacionalidad por rotavirus, muy marcada en EE.UU., se retrasó y disminuyó en magnitud, después de introducida la vacuna. El pico máximo de actividad se trasladó de marzo para abril y el porcentaje de rotavirus identificado durante el pico pasó de 43% en 2006, a 17% en 2007-2008 y 25% en 2008-2009, lo que representa una reducción de 60% y 42%, respectivamente [48]. Así mismo, la frecuencia de rotavirus detectada en los laboratorios bajó entre 64% y 86% en el período 2000-2010 [48,52]. Esta disminución fue mostrada también en los niños que no fueron elegibles para ser inmunizados, quienes se beneficiaron indirectamente de la vacuna [49]. Una disminución similar fue observada en las visitas a emergencias y en las hospitalizaciones por gastroenteritis en distintas regiones de EE.UU. [49]. Este impacto se ha mantenido en el tiempo [52].

En Australia, donde fueron incorporadas las dos vacunas, con altas coberturas y en forma independiente, como ya fue señalado, se ha observado una marcada reducción en las hospitalizaciones por gastroenteritis con ambas vacunas [53]. Por ejemplo, la vacuna pentavalente presentó un impacto considerable en Queensland, en los niños < 2 años, donde la frecuencia de rotavirus, reportada por los hospitales al sistema de vigilancia de rutina, disminuyó 45% (2007) y 43% (2008); pero también hubo una reducción de los casos en los niños mayores [54]. En un hospital de Sydney, se observó 75% de reducción en las hospitalizaciones por gastroenteritis después de la introducción de la vacuna monovalente [55]. Las infecciones nosocomiales por rotavirus bajaron 87% y se observó inmunidad de rebaño [55]. En Austria, donde ambas vacunas se aplican masivamente, en 18 meses de programa, se observó una disminución de las gastroenteritis que ameritaron hospitalización [56]. En este país también se

apreció el efecto de inmunidad de rebaño porque el impacto se vio en todas las edades.

Aspectos relacionados con la seguridad de la vacuna

Existen dos aspectos sobre la seguridad de la vacuna que deben ser mencionados, aunque sea muy brevemente. El primero tiene que ver con la contaminación de ambas vacunas con un virus no patógeno denominado Circovirus porcino (PCV): en el caso de la vacuna monovalente con PCV-1 y en el caso de la vacuna pentavalente con PCV-1 y PCV-2 [57]. Esta contaminación ocurrió por la utilización de la tripsina (enzima) de origen porcino, empleada en el crecimiento del virus en cultivo celular. La FDA y OMS después de revisar las evidencias en varias oportunidades concluyeron que la presencia de fragmentos de este virus en las vacunas no representa ningún daño para la salud en humanos [57,58].

El segundo aspecto está relacionado con la invaginación intestinal. Estudios publicados recientemente, después de aplicada masivamente la vacuna de rotavirus, muestran una asociación con el riesgo de invaginación en niños vacunados [59]. Dichos estudios, conducidos en paralelo en Brasil y México en donde se aplicó la vacuna monovalente, muestran un riesgo a invaginarse de 1 por cada 51.000 vacunados en México y de 1 por 68.000 inmunizados en Brasil [60]. Otro estudio realizado en Australia, no mostró ningún riesgo asociado con ninguna de las vacunas en los niños de 1 a 9 meses, pero sí se observó una tendencia a aumentar el riesgo después de la primera dosis en los niños menores de 3 meses que fue más marcada con la vacuna pentavalente [61]. Cuando se discrimina el riesgo por país y por vacuna hay diferencias: el riesgo de sufrir invaginación intestinal en México es dos veces mayor al observado en Brasil con la misma vacuna, mientras que en Australia no se observó diferencia significativa en el riesgo con la vacuna monovalente pero sí un ligero incremento con la vacuna pentavalente. Sin embargo, estos riesgos son muy bajos en comparación con los beneficios; por ejemplo, en México, el análisis de riesgo-beneficio estima que con la aplicación del programa se evitarían 663 muertes y 11.551 hospitalizaciones por rotavirus en contraste con 2 muertes y 41 hospitalizaciones por invaginación asociadas a la vacuna. Por otro lado, este riesgo es mucho menor al asociado a la primera vacuna registrada y comercializada (RotaShield®) de 1 por 10.000 niños vacunados. En consecuencia, como los beneficios superan los riesgos, la OMS recomienda la utilización de ambas vacunas [62,63].

Conclusiones

La inmunización con rotavirus ha sido una estrategia efectiva para reducir las muertes y hospitalizaciones por diarrea en la población inmunizada y también induce un efecto protector en la población no vacunada. Es decir, estos datos muestran que los programas de inmunización con la vacuna de rotavirus son efectivos en mejorar la salud de

la población infantil. No obstante, aún se necesita realizar estudios de impacto en África y Asia en donde la eficacia de la vacuna ha sido menor. También es conveniente tener presente que los riesgos de las vacunas nunca van a llegar a cero, por lo que siempre será conveniente estimar la relación riesgo-beneficio para la toma de decisiones. Como comenta Greenberg en el editorial del *New England Journal of Medicine*: “la comunidad médica, en general, y el sistema de vacunas, en particular, tienen que trabajar para educar al público para que acepten que, en la realidad, virtualmente todas las intervenciones, incluyendo las vacunas, conllevan algún riesgo y la clave es asegurarse que la relación riesgo beneficio sea la más favorable” [59].

Referencias

- Estes MK, Kapikian AZ. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. pp. 1917-74.
- Pérez-Schael I. Vacuna de rotavirus: un recorrido exitoso en Venezuela. En: Clemente Heimerdinger A, Briceño-Iragorry L, editores. *Colección Razetti de la Academia Nacional de Medicina (Vol VIII)*. Caracas, Venezuela. Editorial Ateproca, CA. 2009. pp. 63-88.
- Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D *et al.* Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis.* 2009; 200 Suppl 1:S9-15.
- Tate JE, Patel MM, Steele AD, Gentsch JR, Payne DC, Cortese MM *et al.* Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2010; 9:395-407.
- Atherly D, Dreifelbis R, Parashar UD, Levin C, Wecker J, Rheingans RD. Rotavirus vaccination: cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis.* 2009; 200 Suppl 1:S28-38.
- Salinas B, González G, González R, Escalona M, Materán M, Pérez-Schael I. Epidemiologic and clinical characteristic of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 Suppl 10:S161-7.
- Pérez-Schael I, Salinas B, González R, Salas H, Ludert JE, Escalona M *et al.* Rotavirus mortality confirmed by etiological identification in Venezuelan children with diarrhea. *Pediatric J Infect Dis.* 2007; 26:393-7.
- Pérez-Schael I, González R, Salinas B. Severity and age of rotavirus diarrhea, but not socioeconomic conditions, are associated with rotavirus seasonality in Venezuela. *J Med Virol.* 2009; 81:562-7.
- Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AR, Glujovsky D, Aruj PK *et al.* Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2011; doi: 10.1002/rmv.682.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005; 15:29-56.
- Castello AA, Arvay ML, Glass RI, Gentsch JR. Rotavirus strain surveillance in Latin America. A review of the last nine years. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 Suppl 10:S168-72.
- Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Bányai K, Ramachandran M *et al.* Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis.* 2005; 192 Suppl 1:S146-59.
- Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25 Suppl 1:S30-41.
- Matthijnsens J, Bilcke J, Ciarlet M, Martella V, Bányai K, Rahman M, Zeller M *et al.* Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol.* 2009; 4:1303-16.
- Gentsch JR, Parashar UD, Glass RI. Impact of rotavirus vaccination: the importance of monitoring strains (Editorial). *Future Microbiol.* 2009; 4:1231-4.
- Gurgel RQ, Cuevas LE, Vieira S, Barros V, Fontes PB, Salustino EF *et al.* Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13:1571-3.
- Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RQ, Elronkhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M *et al.* Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol.* 2008; 153:591-3.
- Carvalho-Costa FA, Volotao ED, de Assis RM, Fialho AM, de Andrade JD, Rocha LN *et al.* Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005-2009. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S35-40.
- Gurgel R, Bohland A, Vieira S, Oliveira D, Fontes P, Barros V *et al.* Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in Northeast Brazil following the introduction of a National Vaccination Program. *Gastroenterology.* 2009; 137:1970-5.
- Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FMU, Germano EM, Correia NB *et al.* Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis.* 2010; 201:363-9.
- Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into National Immunization Program of Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S48-53.
- Bresee JS, Hummelman E, Nelson EAS, Glass RI. Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *J Infect Dis.* 2005; 192 Suppl 1:S1-5.
- Villa S, Guiscafré H, Martínez H, Muñoz O, Gutiérrez G. Seasonal diarrhoeal mortality among Mexican children. *Bull WHO.* 1999; 77:375-80.
- O’Ryan M, Pérez-Schael I, Mamai N, Peña A, Salinas B, González G *et al.* Rotavirus-associated visits and hospitalizations in South America: A prospective study in three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:685-93.
- O’Ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix™: An oral human vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8:1627-41.
- Chandran A and Santosham M. Rotateq®: a three-dose oral pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7:1475-1480.
- 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; 17:2207-22.
28. Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries. WHO/V&B/00.23. World Health Organization. Ginebra, Febrero 9-11, 2000.
 29. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2006; 55 (RR-12):1-13.
 30. De Oliveira LH, Donovan-Holliday MC, Sanwogou NJ, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. Progress in the introduction of rotavirus vaccine in Latin America and the Caribbean. Four years of accumulated experience. *Pediatric Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S61-6.
 31. Rotavirus vaccines: WHO position paper. Meeting of the Strategic Group of Experts (SAGE). *Weekly Epidemiological Record.* World Health Organization. 2007; (No. 32) 82:285-96.
 32. Rotavirus vaccination. *Weekly Epidemiological Record.* World Health Organization. 2009; (No. 23) 84:213-36.
 33. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009; 58 (RR-2):1-25.
 34. McCormack PL, Keam SJ. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Drugs.* 2009; 11:75-88.
 35. Global Vaccines Center of Excellence. GlaxoSmithKline. Agosto, 2010.
 36. Richardson V, Hernández-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM *et al.* Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010; 362:299-305.
 37. Lanzieri T, Linhares AC, Costa F, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E *et al.* Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from Brazil. *J Infect Dis.* 2010; 15:e206-10.
 38. do Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA; de Oliveira WK; Cortez-Escalante JJ *et al.* Decline in diarrhea mortality and admissions alter routine childhood Immunisation in Brazil: A time-series analysis. *PloS Medicine.* 2011; 8:1-10. e10001024. doi:10.1371/journal.pmed.1001024.
 39. Lanzieri T, Costa F, Shafi F, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC *et al.* Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:673-5.
 40. Safadi M, Racz ML, Munford V, Almeida F, Sini Almeida R, Badue MF *et al.* Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:1019-22.
 41. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2011. 30 Suppl 1:S11-5.
 42. Molto Y, Cortes JE, De Oliverira LH, Mike A, Solis I, Suman O *et al.* Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged < 5 years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S16-20.
 43. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodríguez Araújo DS, Mena C, Cuellar E *et al.* Decline in rotavirus hospitalization and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S6-10.
 44. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:e120-e125.
 45. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperriere N, Abalea L *et al.* Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea : The IVANHOE study. *Vaccine.* 2011; 29: 3753-9.
 46. Orozco M, Vasquez J, Pereira C, De Oliveira LH, Armador JJ, Malespin O *et al.* Uptake of rotavirus vaccine and national trends of acute gastroenteritis among children in Nicaragua. *J Infect Dis.* 2009; 200 Suppl 1:S125-30.
 47. Patel MM, Pereira C, de Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J *et al.* Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA* 2009; 301:2243-51.
 48. Reduction after vaccine introduction – United States, 2000-2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009; 58 (41):1146 -9.
 49. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:489-94.
 50. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL *et al.* Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009; 124:465-71.
 51. Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT, Yen C, Esposito DH *et al.* 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 Suppl 1:S56-60.
 52. Tate JE, Mutuc JD, Panozzo CA, Payne DC, Cortese MM, Cortes JE *et al.* Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S30-4.
 53. BATTERY JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK *et al.* Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 Suppl 1:S25-9.
 54. Lambert SB, Faux CE, Hall J., Birrell FA, Peterson KV, Selvey CE *et al.* Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust.* 2009; 191:157-60.
 55. Macartney KK, Porwal M, Dalton D, Cripps T, Maldigri T, Isaacs D *et al.* Decline in rotavirus hospitalization following introduction of Australian's national rotavirus immunization programme. *J Paediatr Child Health.* 2011; 47:266-70.
 56. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 319-23.
 57. US Food and Drug Administration (FDA). Disponible en:

- www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm212140.htm. Acceso 14 de mayo 2010.
58. Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization, April 2010—conclusions and recommendations. Weekly Epidemiological Record. World Health Organization (WHO). Geneva. 2010; (No. 22) 85:197-212.
 59. Greenberg H. Rotavirus vaccination and intussusception – Act two (editorial). *N Engl J Med*. 2011; 364:2354-5.
 60. Patel MM, Richardson V, Mattos Bulhoes M, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flaneery B *et al*. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011; 364:2283-92.
 61. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ *et al*. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 2011; 29:3061-6.
 62. Statement on Rotarix® and RotaTeq® vaccines and intussusception on 22 september, 2010. World Health Organization (WHO). Geneva. 2010.
 63. Meeting of the global advisory committee on vaccine safety. December, 2010. World Health Organization (WHO). Geneva. 2011; (No.5) 86:37-44.