

Rotavirus: vieja enfermedad, nuevas vacunas

FJ. Sanz Santaefemia^a, MA. Roa Francia^b, ME. García Talavera^c,
JC. Tejedor Torres^b, M. Sebastián Planas^b

^aPediatra. CS Navas del Rey. Servicio Madrileño de Salud (Área 8). Navas del Rey, Madrid.

^bServicio de Pediatría. Hospital General de Móstoles. Servicio Madrileño de Salud (Área 8). Móstoles, Madrid.

^cMédico de Familia. CS Dr. Trueta. Servicio Madrileño de Salud (Área 8). Alcorcón, Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10:89-98

Francisco José Sanz Santaefemia, paco-esther@tele2.es

Resumen

El rotavirus es la causa más importante de diarrea en la infancia. En países en vías de desarrollo presenta una gran morbimortalidad, siendo responsable de casi 500.000 muertes en niños menores de 5 años cada año. Por otro lado, en Europa y Norteamérica cerca de la tercera parte de todos los ingresos hospitalarios por gastroenteritis se deben a este microorganismo.

La infección por rotavirus afecta prácticamente a la totalidad de los niños hasta los 5 años de edad, aunque las formas graves de la enfermedad ocurren sobre todo entre los 3 meses y los 3 años. El virus aparece en altas concentraciones en las heces de los niños enfermos y tiene una gran capacidad de transmisión entre individuos. La carga de la enfermedad y el costo social y económico son muy elevados, alcanzando los 1.600 euros por cada ingreso.

En 2006 se han comercializado en nuestro país dos nuevas vacunas orales. Ambas demuestran un muy buen perfil de seguridad y una elevada eficacia en la prevención de enfermedad grave, deshidratación y hospitalizaciones por gastroenteritis en población infantil.

Palabras clave: Rotavirus, Diarrea, Gastroenteritis aguda, Vacuna, Hospitalización.

Abstract

Rotavirus is a major cause of diarrhoea in childhood. It shows an enormous morbidity and mortality in developing countries, being responsible for approximately half a million deaths per year among children aged less than five years. In the other hand in Europe and United States of America nearly one third of admissions by gastroenteritis are due to this microorganism.

Rotavirus infects almost all infants by the age of five years, although severe disease appears almost always in children of three to thirty-six months. Rotavirus appears in high concentrations in the stools of infected children having an increasing capacity of transmission person to person. Burden of the disease and its social and economic cost are extremely high reaching one thousand and six hundred euros by each hospitalization.

Two new oral vaccines have been commercialized in our country last year. Both of them report an excellent profile of security and a high efficacy in the prevention of severe disease, dehydration and admissions to hospital because of gastroenteritis in the childhood population.

Key words: Rotavirus, Diarrhoea, Acute gastroenteritis, Vaccine, Hospitalization.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

El agente. Aspectos microbiológicos

El rotavirus es un virus perteneciente a la familia *Reoviridae*. Se trata de un virus ARN icosaédrico de doble cadena de entre 60 y 80 nanómetros de diámetro¹. Fue descrito por Bishop en 1973 al examinar biopsias duodenales de niños con vómitos². Su apariencia con microscopía electrónica es como una "rueda dentada"³ de ahí su denominación (*ro-ta*: rueda –en latín–). Su genoma está constituido por 11 segmentos que codifican proteínas diferentes⁴, de ellas cinco son de tipo estructural, se denominan VP (*viral protein*) y se enumeran de VP1 a VP4, VP6 y VP7; las otras seis restantes son no estructurales y se nombran como NSP (*non structural protein*) numerándose del NSP1 a NSP6. La proteína VP6 confiere las características de grupo (serogrupos A a G). Sólo el grupo A es patógeno habitual para el hombre, aunque ocasionalmente el B o el C podrían afectar a la especie humana. En la cápside externa se expresan las proteínas VP4, determinantes del serotipo P

(proteasa), y VP7, determinante del serotipo G (glicoproteína), que caracterizan a cada cepa⁵ como tal (tabla I). Conviene explicar que el grupo G y el serotipo G no comparten ninguna similitud, ya que hacen referencia a proteínas estructurales distintas. Existen diferentes proteínas VP7 (serotipo G) y diferentes VP4 (serotipo P). De las posibles 300 combinaciones binarias tan solo una decena resultan infectivas para el ser humano y de ellas cuatro serotipos son responsables del 95% de todas las infecciones por rotavirus⁶ siendo G1 el serotipo más habitual, aunque en los últimos años se está apreciando una especial emergencia de G9 (tabla II).

Dadas las peculiares características de la composición génica de este virus y la cercanía antigénica entre especies que infectan humanos o animales junto a la gran capacidad de producir reinfecciones, este microorganismo presenta una especial afinidad de recombinación natural entre cepas que infectan poblaciones distintas (humano o animal) constituyen-

Tabla I. Serogrupos y serotipos de rotavirus⁷

Grupo / tipo	Proteína de la cápside determinante	Denominación
Serogrupo	VP6	A, B, ..., G
Serotipo	VP7	G1, G2, ..., G15
	VP4	P[1], P[2], ..., P[23]

Tabla II. Serogrupos/serotipos de rotavirus de mayor prevalencia globalmente y en Europa⁷

Tipos de rotavirus	Mundo (%)	Europa (%)
G1P[8]	64,7	71,6
G2P[4]	10,1	9
G4P[8]	8,5	11
G3P[8]	3,3	2
Total	86,6	93,6

do lo que se denomina creación de cepas "resortantes", situación ésta de enorme interés a la hora del diseño de vacunas como veremos más adelante.

Consideraciones clínico-epidemiológicas

El rotavirus es el principal agente etiológico productor de gastroenteritis aguda (GEA) en el mundo en la población infantil⁷. El mecanismo de transmisión es fundamentalmente por vía fecal-oral, a través de las manos, alimentos contaminados⁸, y ocasionalmente a través de fomites⁹.

En países del mundo occidental y en el hemisferio norte presenta un patrón infectivo estacional en los meses de noviembre a marzo, lo que le hace coincidir con otros gérmenes específicos que aparecen en dicha época del año tales como los virus respiratorios (virus respiratorio sincitial –VRS–, rinovirus, influenza) multiplicando la posibilidad de visitas al sistema sanitario¹⁰. La elevada

cantidad de partículas virales eliminadas en las heces de los infectados convierte a este microorganismo en extremadamente infectivo en entornos con abundante presencia de niños (escuelas infantiles, zonas recreativas, etc.) a pesar de incrementar las medidas higiénicas.

El periodo de incubación de la enfermedad oscila entre 1 y 3 días; en la fase de estado el cuadro puede variar desde la infección subclínica hasta una gastroenteritis aguda intensa con diarrea, fiebre y vómitos persistentes, lo que motivaría la hospitalización¹¹. Afecta por igual a todas las estratos sociales y en todos los lugares del mundo considerando que a la edad de 5 años^{10,12} prácticamente el 100% de la población ha tenido al menos una infección por este agente, no siendo infrecuente que durante ese tiempo se hayan producido infecciones previas por distintos serotipos¹³. En los países desarrollados, aún con morbilidad importante, la mortalidad es excepcional^{10,14}.

El diagnóstico de la infección se realiza mediante una prueba rápida de determinación de los antígenos virales en heces con alta sensibilidad y especificidad, pero tan sólo para virus del serogrupo A¹⁵. También podría ser de utilidad la reacción de cadena polimerasa (PCR) en casos seleccionados; otras técnicas (hibridación, cultivo, microscopía electrónica) sólo tienen interés desde el punto de vista académico o epidemiológico. En la práctica, sólo en casos de GEA en niños hospitalizados o en instituciones cerradas, está indicado realizar pruebas de diagnóstico microbiológico con objeto de implementar medidas de aislamiento para impedir la transmisión; en una inmensa mayoría de casos que no precisan hospitalización, el diagnóstico es exclusivamente clínico.

El tratamiento es sintomático y su objetivo final es prevenir y/o tratar la deshidratación que puede acompañar a la infección. La rehidratación oral y las medidas de soporte suelen bastar para hacer frente a infecciones leves o moderadas.

Impacto sociosanitario.

Carga global de la enfermedad

La célebre pirámide de Parashar¹³ de 2003 ya ponía de relieve que en áreas en vías de desarrollo habrá más de 100 millones de casos anuales de infección por rotavirus, de los cuales 1 de cada 5 con-

sultarán a los servicios de salud, 1 de cada 65 ingresará en hospital y 450.000 casos (1 de cada 293) fallecerán con relación directa o indirecta con la enfermedad. Traduciendo estos datos a Norteamérica, el Comité Asesor para Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC, del que el propio Parashar¹⁶ forma parte, recordaba que de los casi 3 millones de casos anuales se producirán cerca de 50 muertes (1/60.000 casos), lo que demuestra que, aunque la incidencia y prevalencia de la infección es similar en todo el mundo, lo diferenciador entre los países en desarrollo y nuestro entorno es el efecto de los distintos sistemas sanitarios sobre el resultado de la enfermedad.

Por lo que respecta a nuestro medio, España y Europa, el 30% de las GEA que se producen en menores de 4 años son provocadas por rotavirus por sí solo o en coinfección de otros virus (hasta en un 7% de casos) como astrovirus o adenovirus¹⁷. La tasa de hospitalizaciones alcanza el 2/1.000 anual tanto en la región de Madrid¹⁸ como en otros países¹⁹ o comunidades autónomas²⁰. En estudios realizados en nuestro país el porcentaje de rotavirus en las infecciones intestinales totales muestran resultados entre el 9% en Mallorca hasta el 46% de niños hospitalizados en la región de Madrid (tabla III).

Tabla III. Estudios descriptivos de las infecciones por rotavirus realizadas en nuestro país (tomado de Román Riechman²²)

Localidad	Años	Procedencia	Edad (años)	Total casos	Rotavirus (%)
Madrid	1981	Hospital	< 3	87	46
Barcelona	1981-82	ND	< 16	1.235	27
Madrid	1980-83	ND		6.970	21
Barcelona	1983	ND		648	28
Barcelona	1983	Hospital	< 6	408	21
San Sebastián	1983-85	ND	< 3	1.724	32
San Sebastián	1984-97	Urgencias y consultas			
		Hospital	< 15	17.348	21
Barcelona	1987-90	Hospital	< 2	245	22
Palma de Mallorca	1991-92	Hospital	< 14	3.095	9
Barcelona	1992-93	Urgencias	< 1	81	16
			1-3	200	11
			4-14	84	2
Santiago de Compostela	1994	Hospital	< 2	115	42
Barcelona	1992-95	ND	< 2	3.070	14
Santiago de Compostela	1997	Urgencias	< 5 años	309	14
Madrid	1996-97	Urgencias	< 4	822	25
Valladolid	1987-2000	Hospital	< 14	2.613	23

ND: no disponible. **Urgencias:** datos de pacientes atendidos en urgencias. **Hospital:** datos de pacientes hospitalizados.

Siguiendo el patrón estadístico de los estudios hechos por los CDC^{13,16}, el estudio de A. Gil²¹ en 2004 presentaría casi un total de 23.000 consultas anuales por el motivo que nos ocupa de los cuales ingresarían más de 2.000 (1/1.000 del total de infecciones intestinales) registrándose hasta tres muertes atribuibles a esta causa. La carga de la infección por el rotavirus en nuestro medio²² no ha podido ser determinada con exactitud; se han realizado diferentes estudios^{14,19-21} aplicando diversos modelos matemáticos

basados en distintos modos de recogida de información (Conjunto Mínimo Básico de Datos –CMBD– hospitalario o Sistema de Información Microbiológica –SIM– de unidades de epidemiología). A estos resultados se les podría aplicar la estimación según el patrón de Parashar¹³ e inferir un cálculo de ingresos anuales que bascula entre los 2.500 y 7.500 debidos a esta causa.

El gasto sanitario imputable a la enfermedad constituye igualmente un ingente problema de salud pública consi-

derando la alta tasa de infectividad y la asistencia a centros escolares en la edad diana de infección, lugares donde se producen brotes epidémicos con gran frecuencia. Los costes directos derivados de esta situación se mueven entre los 215²³ y los 250²⁴ euros por día de hospitalización según distintos estudios. Los gastos indirectos alcanzarían los 450 \$ por caso hospitalizado²⁵. En la Comunidad de Madrid²⁰ disponemos de recientes estudios donde se calcula que el coste medio por niño ingresado llega hasta los 1.600 euros.

Por ello, se concluye que hace falta más información para establecer la verdadera dimensión de la enfermedad en nuestro país, más aún considerando la posibilidad de reducción de la misma con las vacunas actuales.

Vacunas disponibles

Habida cuenta de los datos anteriormente reseñados: carga de la enfermedad, gasto sanitario, alta tasa de infectividad, etc., y considerando que la primera infección en la infancia suele ser la más grave –aunque también la más protectora–, especialmente en países con recursos sociosanitarios limitados, la investigación en busca de vacunas eficaces se convirtió en objetivo prioritario de la industria farmacéutica en la década pasada.

La primera vacuna comercializada en Estados Unidos²⁶ fue Rotashield®; ésta era una vacuna resortante formada por los serotipos humanos G1, G2 y G4 y el serotipo G3 de mono Rhesus. Se administraba por vía oral en 3 dosis y el Comité ACIP decidió su inclusión en el calendario de USA a principios de 1999, pero la aparición de 5 casos de invaginación tras 10.054 dosis puestas²⁷ motivó que el Sistema de Vigilancia de Reacciones Adversas Vacunales (VAERS) dependientes de los CDC recomendase su exclusión a finales de ese mismo año, ya que no se pudo probar que el riesgo de invaginación no fuese menor que el esperado como normal en la población. Pocos años después, otros fabricantes han logrado desarrollar nuevas vacunas sin los riesgos del producto anterior^{10,28}.

GSK ha desarrollado una vacuna atenuada de origen humano monovalente²⁹ con la cepa RIX 4414/89-12 (Rotarix®), modificación del serotipo más frecuente en el hombre, que no es otro que el G1P[8]. Se ofrece por vía oral en 2 dosis separadas entre 4 y 8 semanas; el virus vacunal se replica muy bien en el intestino, con lo que se elimina activamente en heces y presenta protección cruzada³⁰ con otros serotipos, tanto de forma homotípica (para otros serotipos G e igual serotipo P) como heterotípica

(para distintos serotipos G y P) reduciendo por igual tanto la posibilidad de infección como más aún, la de hospitalización³¹. En España salió al mercado en el tercer trimestre de 2006, pudiendo ser coadministrada con otras vacunas del calendario sistemático³² incluyendo la vacuna antimeningococo conjugada con la proteína CRM₁₉₇.

Por su parte, SPMSD ha desarrollado una vacuna pentavalente *resortante* (Rotateq®), que incluye serotipos humanos G1 a G4 y P[8] de una cepa bovina denominada WC3³³. Datos recientes afirman una cierta capacidad de protección cruzada incluso para G9 y G12³⁴. Precisa 3 dosis de administración oral separadas entre 4 y 10 semanas y finalizando antes de la semana 26 de edad. El mayor estudio realizado con dicha vacuna muestra datos sobre reducción de hospitalización cercanos al 96%³⁵.

Ambas vacunas deben finalizar su pauta antes de los 6 meses de edad con objeto de no coincidir con la edad de mayor incidencia de la invaginación intestinal.

Las diferencias observadas en cuanto a la eficacia en reducción de ingresos hospitalarios parece que podrían deberse a los diferentes lugares geográficos en los que se llevaron a cabo los ensayos¹⁰ (América Latina frente a Europa

Occidental), ya que se realizaron en entornos de muy distintas características socioeconómicas, aunque este punto no está del todo demostrado³⁵ y es plausible que la causa radique en la utilización de distintas escalas de cuantificación de la gravedad de la enfermedad; de las cuales la de Ruuska y Vesikari³⁶ es la actualmente más aceptada.

Las dos vacunas pueden ser aplicadas durante la lactancia, en malnutridos³⁷ o incluso en pacientes pretérminos. No se dispone de datos de seguridad para su uso en inmunodeficiencias primarias graves o procesos linfomatosos.

Para la implantación de cualquiera de estas vacunas a la población infantil global, esto es, su recomendación universal, es preciso aclarar distintos condicionantes como el efecto sobre la inmunización colectiva o la aparición de futuros efectos secundarios inicialmente inadvertidos; además es necesario completar estudios farmacoeconómicos y de coste-efectividad para evaluar el verdadero impacto sanitario y económico sobre la reducción de la enfermedad. Además, en países con amplia experiencia vacunal se recomienda la existencia de un sistema de vigilancia³⁸ adecuado al que comunicar efectos adversos al igual que datos de efectividad de la vacuna. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud decidió en

febrero de 2007 la no inclusión de la vacunación frente al rotavirus en el calendario vacunal infantil³⁹. Por otra parte el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la AEP^{10,40} incluye en sus recomendaciones actuales: "... En el momento actual no se dispone de todos los datos epidemiológicos y farmacoeconómicos necesarios para incluir la vacuna frente a rotavirus en el calendario; no obstante, dada la eficacia y seguridad de ambos preparados vacunales este comité considera que el pediatra

debe informar a las familias sobre su disponibilidad y su compatibilidad con la administración del resto de vacunas. El CAV estima que cualquier niño se puede vacunar cuando los padres lo soliciten, o los pediatras lo consideren oportuno en función de las circunstancias personales o ambientales en las que se desenvuelve el niño". La EMEA (*European Medicines Agency*)⁴¹ ofrece en su página web información completa de ambas vacunas para profesionales y pacientes.

Bibliografía

1. Whilemi I, Alonso Sanz M. El agente etiológico. En: Enriqueta Román Riechman (ed). *Infección por Rotavirus*. Madrid: Undergraf; 2006. p. 11-6.
2. Bishop RF, Davidson GP, Colmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenum mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973;2:1281-3.
3. Matson DO. Rotaviruses. En: Long SS, Pickering LK Prober CG (Eds). *Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 1105-9.
4. Estes MK, Cohem J. Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev*. 1989;53:410-49.
5. Mitchell DK, Pickering LK. Gastroenteritis. En: Katz SL, Gershin AR, Hotez PJ (eds). *Krugman's. Enfermedades infecciosas pediátricas*. 10ª edición en español. Madrid: Harcourt; 1999. p. 116-39.
6. O'Ryan M. Vacunas anti-rotavirus. Al fin una realidad. *Rev Chil Infect*. 2005;22:345-54.
7. World Health Organization. *The World Health Report 2003: shaping the future*. Genève: WHO; 2003.
8. Elizan MJ, Retana A. Infecciones intestinales agudas. En: Corretger Rauet JM, Cruz Hernández M, González-Hachero J, Moraga Llop JA (eds). *Infectología pediátrica*. Barcelona: Espaxs; 2006. p. 185-90.
9. Butz AM, Fosarelli P, Dick J, Yolken R. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics*. 1993;92:202-5.
10. Giménez Sánchez F, Martínón Torrés F, Bernaola Iturbe E, Baca Cots M, De Juan Martín F, Díez Delgado J, y cols. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:573-7.
11. Rodríguez WJ, Kim HW, Brandt CD. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiological observations. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:170-6.
12. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Ro-

tavirus infection in infants as a protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996;335:1022-8.

13. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glas RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565-72.

14. Visser L, Cano R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of Rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to Rotavirus. *Acta Paediatr.* 1999;88:72-6.

15. Giménez F. Vacunación frente a Rotavirus [consultado el 20/04/2007]. Disponible en <http://vacunasaep.org/advertencias.htm>

16. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis among infants and children. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2006;55(12):1-13.

17. Román E, Whilelmi I, Cilleruelo ML, Calvo C, García ML, Sánchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:337-43.

18. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P, Esteban Hernández J, San-Martín Rodríguez M, González López A. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, periodo 1999-2000. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:530-5.

19. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Ped Infect Dis J.* 2006;25:S7-11.

20. Cilla G, Pérez-Trallero GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for Rotavirus gastroenteritis in Gipuzkoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:834-5.

21. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P, Jiménez R, San-Martín Rodríguez M, Oyáguéz I, González López A. Burden of hospitalizations attributa-

ble to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine.* 2004;22:2221-5.

22. Román Riechman E. Epidemiología del Rotavirus en España. En: De Juanes JR (ed). Actualizaciones en Vacunas 2007. Madrid: Gráficas Henar; 2007. p. 107-13.

23. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Perry DHC, Halladay T, Brown DW, et al. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon. England, 2002. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1827-34.

24. Roberts JA, Cunberland P, Sockett PN, Wheeler J, Rodrigues LC, Sethi D, et al, on behalf of the IID Study Executive. The study of infectious intestinal disease in England: socioeconomic impact. *Epidemiol Infect.* 2003;130:1-11.

25. Fontana M, Zuin G, Pancheri P, Fusco F, Lambertini A, Berni Cabnani R, SIGEP Working Group on Intestinal Infectious. Costs associated with outpatient diarrhea in infants and toddlers. A nation worldwide study of Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *Digest Liver Dis.* 2004;36:523-7.

26. CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 1999;48:1-20.

27. CDC. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine- United States; 1998-1999. *JA-MA.* 1999;282:520-1.

28. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344:564-72.

29. Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothsstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis.* 2002;186:1487-9.

30. Marés Bermúdez J. Vacunas antirrotavirus: últimos datos de eficacia y coadministración. En:

Campins Martín M, Moraga Llop F (eds). Vacunas 2006. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 159-70.

31. Ruiz-Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abatge 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. Tejedor JC, Díez-Delgado J, Arístegui J. RotarixTM (RIX4414), an oral human rotavirus vaccine, is highly immunogenic when co-administered with *Neisseria meningitidis* serogroup C vaccine (MeningitecTM) in healthy infants from Spain. 24th Annual Meeting of the ESPID. Basilea. 2006; 456:235.

33. Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, Heaton PM. The new pentavalente rotavirus vaccine composed of bovine (Strain WC3)-human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:577-83.

34. Cisterna Viladrich C. Vacuna pentavalente frente a rotavirus: Rotateq[®]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:191-2.

35. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Safety and Efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.

36. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:259-67.

37. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR*. 2002;51:No RR-2.

38. Davis RL, Kolczack M, Lewis E, Nordin J, Goodman M, Shay DK, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*. 2005;16:336-41.

39. Consejo Interterritorial del SNS. Recomendaciones de la vacunación frente a Rotavirus. 25 Septiembre 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 [actualizado el 14/02/2007].

40. Comité Asesor en Vacunas. Calendario vacunal de la AEP: Recomendaciones 2007 [consultado el 10/05/2007]. Disponible en www.vacuna.saep.org/profesionales/calendarioaep_texto.htm

41. EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Fichas técnicas de Rotarix[®] y Rotateq[®]. Disponible en www.emea.europa.eu/htms/human/epar/r.htm [actualizado el 17/08/2007].

