

# **SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS GASTROENTERITIS PRODUCIDAS POR ROTAVIRUS**

## **RECOMENDACIONES DE LA VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS**

**SEPTIEMBRE 2006**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Centro de Publicaciones

NIPO: 680-18-102-6

***Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones:***

**Isabel Pachón del Amo**

Subdirección General de Epidemiología y PS.  
Ministerio de Sanidad y Consumo.

**María Victoria Martínez Aragón y  
Berta Suarez**

Centro Nacional de Epidemiología.  
Instituto de Salud Carlos III.

**Alicia Sánchez Fauquier**

Centro Nacional de Microbiología.  
Instituto de Salud Carlos III.

**Francisco Salmerón García y**

**Marta Soler Soneira**

Agencia Española del Medicamento.  
Ministerio de Sanidad y Consumo.

**María Isabel de José Gómez**

Hospital Universitario La Paz.  
Comunidad de Madrid.

***El documento ha sido revisado por los miembros de la Ponencia de Programa y  
Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas,  
el 25 de septiembre de 2006:***

**Fermin García Rodríguez (Andalucía).**

**Manuel Méndez Díaz (Aragón).**

**Ismael Huerta González (Asturias).**

**María Teresa Barge Franco (Islas Baleares).**

**Amós José García Rojas (Canarias).**

**Alvaro González de Aledo Linos (Cantabria).**

**M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Recio (Castilla y León).**

**Arturo Caballero Carmona (Castilla-La Mancha).**

**Joan Batalla (Cataluña).**

**José Antonio Lluch Rodrigo (C.Valenciana).**

**Eulalio Ruiz Muñoz (Extremadura).**

**José Antonio Taboada Rodríguez (Galicia).**

**Dolores Barranco Ordóñez (Madrid).**

**José Antonio Navarro Alonso (Murcia).**

**Pedro José Bernal González (Murcia).**

**Aurelio Barricarte Gurea (Navarra).**

**José María Arteagoitia Axpe (País Vasco).**

**Milagros Perucha González (La Rioja).**

**José Ruiz Olivares (Melilla).**

## **INDICE**

<b>1. INTRODUCCION</b> .....	<b>5</b>
<b>2. AGENTE INFECCIOSO</b> .....	<b>5</b>
2.1. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN ANTIGÉNICA.....	5
2.2. DIVERSIDAD DE LOS ROTAVIRUS .....	6
<b>3. EPIDEMIOLOGÍA. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.</b> .....	<b>7</b>
<b>4. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD POR ROTAVIRUS.</b> .....	<b>8</b>
<b>5. IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA:</b> .....	<b>10</b>
5.1. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA GASTROENTERITIS EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO (PVD) Y PAÍSES DESARROLLADOS (PD):.....	10
5.2. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA GASTROENTERITIS EN ESPAÑA .....	13
5.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR ROTAVIRUS EN ESPAÑA .....	15
5.4. SITUACIÓN VIROLÓGICA EN ESPAÑA .....	23
<b>6. DOS NUEVAS VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS: ROTARIX Y ROTA-TEQ</b> .....	<b>24</b>
6.1. ROTARIX.....	25
6.2. ROTA-TEQ .....	27
6.3. SITUACIÓN EN OTROS PAÍSES .....	35
<b>7. UTILIZACIÓN DE LA VACUNA EN SALUD PÚBLICA EN OTROS PAÍSES Y ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD</b> .....	<b>35</b>
<b>8. ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA DE LA VACUNACIÓN DE ROTAVIRUS EN NUESTRO PAÍS Y RECOMENDACIÓN.</b> .....	<b>37</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>39</b>

## 1. INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas continúan siendo la primera causa de muerte en la población infantil, representando hasta el 80% de la morbilidad en los casos pediátricos, siendo las diarreas en concreto una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en niños menores de 5 años. A nivel mundial se estima que anualmente existen más de 700 millones de casos de diarrea aguda en niños menores de 5 años, con una mortalidad de 3 a 5 millones de casos al año, la mayoría de ellos en los países en vías de desarrollo. Entre ellas las gastroenteritis causadas por rotavirus constituyen una de las principales causas de mortalidad en los países en vías de desarrollo y de morbilidad en los países industrializados, siendo, en el caso de la población infantil, uno de los motivos más importantes de atención y/o ingreso hospitalario, con un elevado coste sanitario y social (1,2).

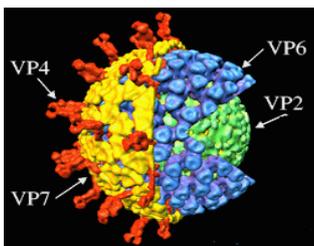
Los rotavirus (RV) causan aproximadamente la muerte de más de 600.000 niños a nivel mundial y 55.000 hospitalizaciones cada año en los EEUU. Casi el 95% de los niños se habrán infectado antes de los 5 años de edad. La mortalidad es superior en países en vías de desarrollo que en países industrializados, aunque la frecuencia de infección en ambos casos es muy similar. La infección en adultos generalmente es asintomática aunque se han dado brotes nosocomiales en instituciones geriátricas (2-5).

Actualmente se considera que el origen de una inmunidad efectiva contra rotavirus se debería basar en la formación de anticuerpos intestinales y séricos contra los genotipos virales más frecuentes. Todavía no está claro si la inmunidad adquirida tras una infección natural es predominantemente homotípica si es sólo contra el genotipo infectante, o heterotípica si la infección causada por un genotipo vírico concreto confiere inmunidad cruzada contra otros genotipos. Los estudios de campo realizados con diferentes vacunas anti-rotavirus sugieren que una inmunoprolifaxis eficaz deberá incluir, a priori, la mayoría de los genotipos circulantes más comunes. La vigilancia de los genotipos que circulan es esencial para comprender el papel de la respuesta inmune específica en la protección frente a la infección sintomática por rotavirus.

## 2. AGENTE INFECCIOSO

### 2.1. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN ANTIGÉNICA

El rotavirus está compuesto por dos capas proteicas concéntricas: la externa, constituida por las proteínas estructurales VP7 y VP4 (ambas con capacidad neutralizante), y la capa interna, mayoritariamente formada por la proteína VP6. Por debajo de esta cubierta se encuentra el genoma viral, que está constituido por 11 segmentos de RNA de doble cadena que codifican 6 proteínas estructurales (VP) (VP1-VP4, VP6 y VP7) y 6 proteínas no estructurales (NS) (NSP1-NSP6) (6). Debido a la naturaleza segmentada del RNA, pueden emerger virus recombinantes tras la coinfección por dos o más cepas diferentes de una misma célula (1,7)



Los rotavirus se clasifican en grupos, subgrupos y, finalmente, serotipos/genotipos según las propiedades antigénicas/genómicas de las proteínas VP4, VP6 y VP7.

La proteína VP6 es la determinante de las reactividades de grupo y subgrupo, habiéndose constatado hasta ahora 7 grupos (A, B, C, D, E, F, G) y los subgrupos, I y II, I+II, nonI nonII (8). Los rotavirus de los grupos A, B y C se detectan comúnmente en humanos y animales, mientras que los de los grupos D, E, F y G hasta el momento sólo se han detectado en animales. De entre todos, el rotavirus del grupo A es el mejor caracterizado y de mayor repercusión clínica,

ya que es a nivel mundial el agente infeccioso más prevalente en la gastroenteritis aguda (GEA) infantil.

Los rotavirus B han sido identificados en brotes epidémicos y casos esporádicos, tanto en adultos como en niños en Asia. Finalmente, los rotavirus del grupo C se han detectado en casos esporádicos infantiles en USA, Japón, Reino Unido, y España (8) con frecuencias del 1-7% de los casos de gastroenteritis.

Las proteínas de la cubierta externa (VP7 y VP4) determinan la clasificación de rotavirus en los denominados serotipos/genotipos "G" y "P" respectivamente. Cuando el método de detección es inmunológico se habla de serotipos, mientras que si el método de detección es molecular se habla de genotipos. A pesar de la existencia de la correlación entre serotipos y genotipos virales, en la actualidad y mundialmente se prefiere utilizar los métodos de biología molecular para la caracterización (genotipado) de cepas circulantes.

Considerando las diferencias en la proteína VP7, se han caracterizado 15 genotipos G (denominados así por la naturaleza glicoproteica de la VP7), de los que diez de ellos afectan al ser humano (G1 a G6, G8 a G10 y G12). Los genotipos G1 a G4 son los responsables de la mayoría de las infecciones en el humano (97,5%) (10).

Las diferencias antigénicas frente a la proteína VP4 determinan los tipos P, denominados así por su sensibilidad a la proteasa (1). En la actualidad se conocen 23 serotipos P, de los que 9 han sido detectados en humanos (P1A, P1B, P2A, P3A, P3B, P4, P5A, P8 y P11), y 23 genotipos [P], de los cuales 11 han sido detectados en humanos (11).

## **2.2. DIVERSIDAD DE LOS ROTAVIRUS**

La epidemiología de las infecciones del RV es compleja. La mayoría de las infecciones en humanos está causada por el grupo A, sin embargo los rotavirus son más diversos y presentan mayor tendencia al cambio que lo que se consideraba anteriormente. Las asociaciones G/P predominantes de rotavirus humanos son: G1, G3 y G4 con P[8] (también denominado P1A, y G2 con P[4] (también denominado P1B). En los últimos años han emergido por todo el mundo tipos antes infrecuentes, especialmente el G9, con dos genotipos P diferentes, P[8] y P[6] (10). Otras cepas como G5, G6, y G8 han sido aisladas en diferentes regiones tropicales. Entre los genotipos P, los más comúnmente encontrados han sido el P[8] y el P[4] (11).

Los primeros estudios que examinaron la diversidad de las cepas identificaron cinco genotipos claramente preferentes a nivel mundial: G1, G2, G3, G4 y P[8]. Éstos representan más del 90% de los circulantes, por lo que se consideraron como la base de las vacunas recombinantes que incorporaron cepas humanas y animales.

La variabilidad antigénica de los rotavirus ha motivado la realización de múltiples ensayos para identificar los genotipos predominantes en los diferentes países. De esta manera se ha podido comprobar que se detectan importantes variaciones en la distribución de los tipos antigénicos circulantes entre diferentes poblaciones y/o periodos de tiempo. Recientemente se ha publicado una revisión en la que se documentan más de 40.000 cepas según la combinación de las proteínas de superficie (10). Como ejemplo de esta diversidad se encuentra el genotipo G9, que en los últimos ocho años ha emergido mundialmente y ya representa el 4,1% del total de infecciones por rotavirus, por delante del G3 (3,8%), con lo que se ha convertido en el cuarto genotipo más detectado globalmente (América, Australia e India). En Europa se ha detectado en diversos países (Italia, Gran Bretaña, Francia, Albania, Holanda, Hungría, Alemania, Irlanda) a partir de 1990 y en España desde 1998. Durante el 2005 se ha detectado una prevalencia elevada del genotipo G9 en nuestro medio (6,12).

En la Unión Europea (UE) los datos disponibles sobre la distribución de genotipos son muy diversos, por haberse obtenido con diferentes métodos en los distintos países integrantes, aún así el genotipo más prevalente hasta ahora ha sido el G1 P[8] (11) .

### 3. EPIDEMIOLOGÍA. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

**El reservorio** de la enfermedad son, probablemente, sólo los humanos no habiéndose encontrado patogenicidad por virosis animal, excepto para los grupos B y C. Los rotavirus de los grupos B y C detectados en seres humanos son, al parecer, muy diferentes de los encontrados en animales (13).

**Mecanismo de transmisión:** la forma primaria de transmisión es fecal-oral, aunque se han notificado bajos títulos del virus en secreciones respiratorias y otros fluidos corporales. El virus es estable en el medio ambiente por lo que la transmisión puede ocurrir a través de la ingestión de agua o comida contaminada, y mediante el contacto con objetos o superficies contaminadas. También, la transmisión aérea, por las gotas respiratorias, ha sido sugerida ya que puede explicar algunas situaciones en las que no hay transmisión fecal-oral durante brotes de diarrea por rotavirus. Además, a pesar de que es raro, también se puede producir la transmisión a través del vómito.

El virus es transmisible durante la fase aguda y más tarde, mientras persiste la excreción y diseminación del virus. Generalmente deja de detectarse a los 8 días después de la infección aunque, en pacientes inmunodeprimidos, la excreción se ha notificado incluso pasados los 30 días.

La dosis infectiva es muy pequeña y el rotavirus es excretado en grandes cantidades en las heces de los niños infectados. Ambos elementos contribuyen de forma importante a la alta contagiosidad del rotavirus.

El patrón de **transmisión nosocomial** es por contacto directo o indirecto fecal-oral.

El principal vector de transmisión son los trabajadores sanitarios. Los rotavirus se encuentran en las manos en un 76-78% de los trabajadores encargados de los niños con infección comunitaria por rotavirus. Además, el virus es capaz de sobrevivir durante días en las manos y durante 1 a 10 días en superficies secas y poco porosas en ambiente con poca humedad. La elevada proporción de portadores asintomáticos contribuye a la rápida diseminación del rotavirus (5).

**El periodo de incubación** es de 24 a 72 horas, variando las manifestaciones clínicas desde infección asintomática a enfermedad grave. La enfermedad se caracteriza por vómitos y diarrea acuosa que dura unos 3 a 8 días, con presencia con frecuencia de fiebre y dolor abdominal. La duración de la enfermedad es de 3 a 9 días y la estancia media de hospitalización requerida en los casos de deshidratación severa es de 4 días (14).

**Población de riesgo:** la población a riesgo son los niños entre 0 y 5 años de edad, pero el riesgo de deshidratación es mayor en los 2 primeros años de vida. Como demuestran muchos estudios de prevalencia de anticuerpos en suero, la mayoría de las infecciones por rotavirus ocurren durante los primeros 3 años de vida, siendo la máxima incidencia de infección entre los 6 y 24 meses de edad. Estudios longitudinales de niños observados desde el nacimiento hasta los 2 años, sugieren que la incidencia de diarrea por rotavirus varía directamente con la intensidad de la vigilancia.

El riesgo de hospitalización en la infección neonatal está asociado con el bajo peso al nacer y la prematuridad; otros factores asociados son el género masculino, madre fumadora y madre <20 años (15,16).

El riesgo no parece variar según diferentes zonas geográficas, pero se sugiere que las desventajas socioeconómicas y la prematuridad son un riesgo añadido a la hospitalización por diarrea, siendo mucho más frecuente ésta última en el caso de la infección nosocomial, donde uno de los factores de riesgo asociado es la infección cruzada entre el personal sanitario, y el incremento de infección por personal no médico en los hospitales (5).

La higiene ambiental es también un factor a considerar como se demuestra en el caso de la infección cruzada nosocomial.

Entre los adultos se han descrito brotes en centros geriátricos, familiares y personal sanitario que trabaja en maternidades y unidades neonatales y personas inmunodeprimidas.

**Los factores de riesgo para las infecciones nosocomiales** por rotavirus son varios, pero principalmente el tiempo de hospitalización, ya que se puede alcanzar una tasa de infección de hasta un 70% si el ingreso dura más de 7 días. Además de este factor, la edad joven, la mala organización de un servicio de pediatría por personal insuficiente, la mala higiene, la no utilización de material desechable y la presencia de personal no médico en las zonas donde los niños se encuentran son considerados factores de riesgo para la transmisión nosocomial del rotavirus (17,18).

**Estacionalidad:** en los países de clima templado la enfermedad tiene un patrón estacional de predominio en invierno, con epidemias anuales generalmente entre los meses de noviembre y abril. En climas tropicales, los brotes se producen todo el año, con un ligero ascenso en los meses más fríos y secos (14).

#### **4. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD POR ROTAVIRUS**

La infección sintomática por rotavirus consiste en un cuadro de gastroenteritis aguda: diarrea, vómitos y fiebre, pudiendo acompañarse de deshidratación y afectación importante del estado general. Característicamente este agente produce un cuadro clínico de mayor gravedad que el resto de agentes productores de gastroenteritis en niños pequeños, con mayor necesidad de ingreso hospitalario (14).

En estudios de cohortes de niños seguidos desde el nacimiento hasta los dos años de vida, se ha demostrado que hasta el 50% de las infecciones por rotavirus son asintomáticas. Las infecciones primarias son frecuentemente más sintomáticas que las reinfecciones (19).

La enfermedad se da sobre todo en niños entre 6 y 24 meses de edad; es menos frecuente en los 3 primeros meses de vida, posiblemente debido a la protección conferida por los anticuerpos maternos adquiridos vía transplacentaria o mediante la lactancia. La infección neonatal, aunque frecuente en los centros hospitalarios es leve o asintomática en la mayoría de los casos, debido, entre otros factores, a la inmadurez del intestino del recién nacido, la menor virulencia de las cepas neonatales y la protección de los anticuerpos maternos (14).

Un estudio realizado en México refiere que las manifestaciones clínicas tienen un rango de duración entre 3 y 9 días. En el 62% de los casos la enfermedad es leve, en el 35% moderada y entre el 3-7% de los niños requieren hospitalización. Las principales manifestaciones clínicas son diarrea, fiebre y vómitos en un 64% y deshidratación en un 14%.(20).

El rotavirus afecta principalmente al intestino delgado, replicándose en los enterocitos y lesionando dichas células. Aunque discutido, presumiblemente se trataría o de un daño directo de la célula epitelial o de lesión indirecta por mecanismos inmunes con liberación de mediadores como citoquinas. En el epitelio dañado se daría un desequilibrio entre la absorción y secreción de agua y

electrolitos, produciéndose el cuadro diarreico. Actualmente se están estudiando nuevos factores de virulencia del virus como la proteína no estructural NSP4, que actuaría como una enterotoxina viral (21).

Se ha descrito el hallazgo del rotavirus en localizaciones extraintestinales, como hígado y riñones en pacientes inmunodeficientes. En pacientes no inmunocomprometidos se ha detectado en líquido cefalorraquídeo en niños con gastroenteritis aguda y convulsiones febriles, cuadro semejante a la poliomielitis y mielinolisis pontina, aunque se discute el papel patogénico del rotavirus en los procesos neurológicos citados. También se ha asociado la infección por rotavirus a meningitis aséptica, encefalitis y cerebelitis (22-25)

En general se trata de un proceso autolimitado, con escasa incidencia de secuelas, siendo las más frecuentes la intolerancia transitoria a proteínas de leche de vaca y/o lactosa, en relación con la lesión de la mucosa intestinal producida por el virus. La mortalidad en países desarrollados es extremadamente baja.

La reinfección disminuye el porcentaje de infecciones sintomáticas y el número de enfermedades graves. Es decir, la infección, sintomática o asintomática, produce una protección parcial, aunque no están claramente definidos los elementos de la respuesta inmune necesarios para proporcionar protección frente a infecciones posteriores.

Para el **diagnóstico**, al no haber ningún rasgo clínico o característica de las deposiciones que sea específico de este agente etiológico, es necesario la confirmación de la infección con la detección del rotavirus en las heces. Los niños infectados eliminan altas concentraciones de virus, pudiendo haber excreción viral en pacientes inmunocompetentes hasta 10 días después de la aparición de síntomas. Por ello el diagnóstico de gastroenteritis por rotavirus se basa en la detección en heces de un antígeno específico, común a todos los rotavirus del grupo A, mediante técnicas de enzimoimmunoensayo y/o aglutinación con latex. Otras técnicas, como microscopía electrónica, amplificación e hibridación de ácidos nucleicos, electroforesis o cultivo, se usan normalmente sólo en investigación (26).

El **tratamiento** de la gastroenteritis por rotavirus es sintomático, encaminado a prevenir y tratar la deshidratación secundaria al proceso. Para ello se indica el inicio de forma precoz de aporte de líquidos en forma de solución rehidratante oral, que, además de corregir el déficit hídrico existente, asegure un aporte adecuado de electrolitos frente a las pérdidas mantenidas por vómitos y diarrea. En los casos con incapacidad de ingesta de líquidos por boca, deshidratación grave o afectación clínica importante será necesario el ingreso hospitalario y la administración de fluidoterapia intravenosa y, en ocasiones, alimentación parenteral (27).

En la actualidad se indica el comienzo precoz de la alimentación habitual del niño para favorecer la nutrición y la recuperación funcional del enterocito. En los estudios realizados administrando inmunoglobulinas orales y productos prebióticos (como los yogures) se ha objetivado un efecto beneficioso con acortamiento del cuadro clínico y del periodo de excreción viral.

**Profilaxis:** la vía de contagio principal es la fecal-oral, por lo que es primordial la higiene ambiental, con una limpieza adecuada de manos y objetos empleados en la manipulación de niños con cuadros diarreicos. Además, dado que está comprobada la supervivencia del rotavirus en objetos y superficies, en lugares de cuidados de niños pequeños (guarderías, centros de asistencia infantil) habría que valorar la necesidad de limpieza de todas las superficies y objetos con antisépticos adecuados (principalmente clorados) (28).

## **5. IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA**

### **5.1. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA GASTROENTERITIS EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO (PVD) Y PAÍSES DESARROLLADOS (PD)**

Con el fin de describir la situación global de la carga de enfermedad asociada a la infección por rotavirus, se incluyen los resultados de una revisión realizada en 2003 (3) a partir de los datos obtenidos de una revisión de las publicaciones desde 1986 a 2000, que proporcionan estimaciones de la carga de morbilidad y mortalidad por diarrea y la atribuible a rotavirus, y los correspondientes a un nuevo estudio de actualización de esta información publicado en 2006 por los mismos autores (29).

Los datos referidos a la carga de enfermedad por rotavirus en la edad pediátrica en la Unión Europea corresponden a otra revisión realizada por el Comité Europeo de Pediatría para el estudio del rotavirus publicada en 2006 y referida al periodo 1994-2005 (30).

#### **i. Incidencia de diarrea en niños menores de 5 años en PVD**

Una revisión de 27 estudios prospectivos realizados en 20 países, publicados desde 1990 a 2000, estima una incidencia de diarrea de 3,8 episodios/niño/año en el grupo de 0-11 meses y 2,1 episodios/niño/año en los de 1-4 años (31).

En un estudio realizado en Chile se observó que el 88,2% de los casos de diarrea en niños menores de 12 meses no requirió asistencia médica, el 10,3% acudió a consulta y el 1,5% requirió ingreso hospitalario. En el grupo de edad de 1 a 4 años, el 91,9% no necesitó atención médica; el 7,9% sí y el 0,2% fueron hospitalizados (32).

#### **ii. Diarreas por rotavirus niños menores de 5 años**

En general, se estima que en PVD a los 5 años de edad, casi todos los niños habrán padecido un episodio de gastroenteritis por rotavirus, uno de cada cinco casos requerirá atención médica, uno de cada 65 casos requerirá hospitalización y se detectará una defunción de cada 293 casos.

Los diferentes estudios sugieren que la incidencia de enfermedad por rotavirus es similar en niños de países en vías de desarrollo y desarrollados, sin embargo, los niños de países en desarrollo tienen mucha más probabilidad de morir por esta causa, debido a diversos factores, entre ellos, el peor acceso a la terapia de rehidratación y a los servicios de salud y mayor prevalencia de malnutrición.

A partir de los estudios revisados publicados entre 1986-2000 (24 estudios comunitarios, 13 basados en casos clínicos y 72 en datos hospitalarios) se estimaron las siguientes proporciones medias de diarreas en niños menores de 5 años atribuibles a rotavirus (3):

##### **ii.a. Diarreas que no requieren asistencia médica**

En Países en Vías de desarrollo (PVD): Los estudios revisados estimaban que entre las diarreas que no necesitaban asistencia el 8,1% eran atribuibles a rotavirus.

En países desarrollados (PD): Por cada niño menor de 5 años con enfermedad por rotavirus que necesita atención médica, de 3 a 5 niños desarrollan sintomatología que no requiere asistencia

(33,34). Se estima que aproximadamente un 81% de las gastroenteritis por rotavirus en menores de 5 años no necesitarán asistencia médica (3).

En la Unión Europea: Se estima que a la edad de 5 años, casi todos los niños habrán padecido 1 ó más episodios de infección por rotavirus, aunque la información de la proporción de casos sintomáticos es limitada. En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Finlandia en 336 niños que fueron seguidos desde el nacimiento hasta los 2 años y medio, se encontró que 1 de cada 7 niños tenía un episodio sintomático por rotavirus, es decir el 14,3% (35). También en Finlandia, un ensayo clínico de eficacia vacunal en el que se siguió una cohorte de niños durante 1 año mostró, dentro del grupo placebo (1145 niños), una incidencia anual de enfermedad sintomática por rotavirus de 16,4% (188 casos) (36).

## ii. b. Diarreas que demandan consulta médica

**En PVD:** Se estima que el 18,8% de las consultas por diarrea son producidas por rotavirus.

**En PD:** Se calcula que por cada niño hospitalizado por diarrea por rotavirus, aproximadamente 5-10 niños necesitan atención médica (33,34;37) . Se estima que aproximadamente un 19% de las gastroenteritis por rotavirus en menores de 5 años necesitarán asistencia médica (3).

**En la Unión Europea:** En el estudio realizado en Finlandia (36), de los 188 casos sintomáticos detectados en 1 año en el grupo placebo, 86 (7,5%) necesitaron asistencia médica.

Otros estudios observacionales realizados en consultas de pediatría en Austria, Suiza y Alemania mostraron incidencia anual de consultas por enfermedad asociada a rotavirus de 0,84; 1,8; y 4,1 por 100 niños menores de 5 años (38-41). En Holanda un 0,76/100 de los niños menores de un año y 0,46/100 de 1 a 4 años consultaron por gastroenteritis por rotavirus (42,43).

## ii. c. Diarreas que requieren hospitalización

Las estimaciones realizadas a partir de la revisión de los estudios publicados entre 1986 y 2000 indicaban que el rotavirus era responsable del 21,3% (rango 17,2%–28,8%) de las diarreas hospitalizadas en niños (22). En la revisión realizada posteriormente correspondiente a los años 2000-2004, esta proporción ascendía a un 39% (rango 29%-45%) (29).

En la **tabla 1** se muestra los resultados de las estimaciones de la proporción de diarreas atribuibles a rotavirus, estratificada por países según su nivel de ingresos económicos, a partir de los datos de estudios publicados en los periodos 1986-1999 y 2000-2004 (29).

**Tabla 1 - Proporción de hospitalizaciones por diarrea atribuibles a rotavirus estratificado por PIB (en dólares USA). 1986–1999 y 2000–2004.**

Nivel de ingresos	% Medio (rango intercuartil) de hospitalizaciones por GEA atribuibles a rotavirus	
	1986-1999	2000-2004
Bajo	20 (16-27)	39 (28-45)
Bajo-medio	25 (20-33)	40 (32-43)
Medio-alto	31 (25-42)	38 (35-45)
Alto	34 (28-38)	44 (40-50)
<b>Total</b>	<b>21 (17-28)</b>	<b>39 (29-45)</b>

Según los resultados de las estimaciones realizadas a partir de estas dos revisiones, la proporción de hospitalizaciones por diarrea atribuible al rotavirus parece haber aumentado de forma generalizada. Este fenómeno probablemente sólo refleja un descenso más lento en las hospitalizaciones debidas a rotavirus comparado con el descenso de las diarreas graves por otros microorganismos, hecho debido a diversos factores concurrentes:

1) las intervenciones orientadas a mejorar el nivel de higiene y saneamiento probablemente tengan un mayor impacto en las diarreas producidas por otros gérmenes, como los parásitos o bacterias, que se transmiten por agua o comida contaminada, a diferencia del rotavirus cuyo principal mecanismo de transmisión es de persona a persona, con una elevada proporción de casos asintomáticos.

2) la terapia de rehidratación oral, considerada uno de los principales factores implicados en la disminución de la mortalidad e ingresos por diarrea, es más difícil de aplicar con éxito en las diarreas por rotavirus que suelen ir acompañadas de vómitos.

3) la inexistencia de tratamiento específico para el rotavirus, que sí existen para algunas bacterias y parásitos (29).

Los estudios realizados en la Unión Europea estiman que entre un 6-11% de todas las hospitalizaciones de niños menores de 5 años son debidas a gastroenteritis y una media de 40% (rango 14-54%) de las hospitalizaciones por gastroenteritis son atribuibles a infección por rotavirus. La tasa de incidencia media de hospitalización por rotavirus fue de 3/1000 niños menores de 5 años (rango 0,3-11,9/1000) (30).

En Europa, como a nivel mundial, el riesgo de hospitalización por rotavirus es máximo entre los niños menores de 2 años. Dependiendo de los estudios la tasa máxima de hospitalización está en el grupo de edad de 6 a 11 meses ó de 12 a 24. Entre el 50-60% de los casos de hospitalización por rotavirus se dan en menores de 1 año y entre el 60-80% en menores de 2 años.

La estancia media de hospitalización es de 4,8 días (rango 2-9,5). La más prolongada se observa en los países centroeuropeos con 8,3 días en Hungría y 9,5 en Polonia.

### **iii. Mortalidad por rotavirus en niños < 5 años, en todo el mundo**

La mortalidad proporcional por diarrea de niños menores de 5 años, se asocia de forma inversa con el nivel de ingresos económicos de los países: para los países de bajos ingresos (en el estudio de revisión de 1986-1998) se estimó una mortalidad proporcional por diarrea del 21%; para los de ingresos bajo-medios del 17%, medio-alto del 9% y para los países con altos ingresos del 1%. El 85% de las muertes por diarrea se da en los países con bajos ingresos.

Las estimaciones de la mortalidad proporcional por diarrea atribuible a rotavirus, realizadas a partir de los datos más recientes publicados en el momento de la realización de los dos estudios realizados entre 1986-1999, y 2000-2004, indican un descenso en las muertes atribuibles a rotavirus, paralelo al descenso más pronunciado observado en la mortalidad por todas las causas de diarrea (29).

Este hecho se constata por estudios realizados en EEUU y México, en los que se ha observado un importante descenso en la mortalidad por diarrea en niños, descenso que es más acusado durante los meses de verano cuando las diarreas bacterianas son más prevalentes (44). En ambos países la mortalidad por diarrea en los años recientes muestra los picos en invierno.

#### **iv. Epidemiología de la infección nosocomial**

El rotavirus es altamente contagioso. Esto unido a que el 20-40% de las infecciones por rotavirus son asintomáticas contribuye a la diseminación del virus y a reducir la efectividad de las medidas de prevención. La efectividad de las medidas de prevención (lavado de manos, aislamiento y *cohorting*) es variable, pero en general baja, por la existencia de numerosas dificultades para su implementación (ej: carencia de personal, alta rotación de personal, inadecuada infraestructura hospitalaria, etc).

Los brotes en las unidades neonatales son comunes (45) debido a las características de transmisión del virus, las fuentes de infección son las heces pero también los vómitos y, por tanto, la transmisión es fecal-oral y aérea, lo que favorece la transmisión nosocomial especialmente cuando, una vez establecido, el rotavirus puede persistir durante un periodo prolongado de tiempo (46,47). La infección cruzada constituye también un problema para las unidades al cuidado de los niños, especialmente cuando en situaciones endémicas éstos tienen un elevado porcentaje de infecciones asintomáticas (48).

Sin embargo, estudios de brotes epidémicos han mostrado que, cuando la epidemia se da en guarderías, salas de hospitalización pediátrica, etc., lugares donde conviven niños con adultos, la infección de estos últimos es baja. Así en una unidad neonatal con infección persistente, no se encontró rotavirus en las madres ni en el personal asistencial. Igualmente, en una maternidad y unidad neonatal suecas, se observaron niveles muy bajos de infección (1,3%) entre adultos (42). Sin embargo, 15 de 68 miembros de los profesionales de un centro de pediatría general en Dinamarca, tenían la infección, 5 de ellos con síntomas (49). Esta información es consistente con un estudio sueco en el que 9 de 17 adultos parientes de niños con gastroenteritis por rotavirus tuvieron síntomas de infección (50).

En España, en una serie estudiada en Salamanca alrededor de una cuarta parte de las muestras positivas para rotavirus pertenecían a adultos (51).

En la población pediátrica las infecciones nosocomiales más frecuentes son las del gastroenteritis y las infecciones del tracto respiratorio, constituyendo el 65-90% del total (52-57). Los virus son responsables del 91-94% de las diarreas nosocomiales pediátricas y dentro de ellos, el rotavirus es el principal agente, que supone entre un 31-87% de los casos (39;46;52;56). Las infecciones nosocomiales por RV afectan principalmente a niños de 0 a 5 meses, mientras que las adquiridas en la comunidad son más prevalentes en niños de 6-23 meses de edad.

Los resultados de la revisión del Comité Europeo de Pediatría para el estudio del rotavirus (30) muestran que del total de la carga hospitalaria de enfermedad por rotavirus, la infección nosocomial supone un 21% (rango 5-51%). Las tasas de ataque de enfermedad nosocomial por rotavirus en niños menores de 5 años ingresados oscilan entre un 2,5-11,8%, en los 7 países europeos de los que había datos disponibles.

La infección nosocomial entre los adultos ocurre, principalmente, en instituciones geriátricas. Se han descrito brotes en unidades geriátricas en Europa (57,58) en unidades de transplantados renales, en Francia (59).

#### **5.2. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA GASTROENTERITIS EN ESPAÑA**

En España se realizó un estudio de cohortes en niños no seleccionados dentro de la comunidad (60). El estudio realizado en Sevilla, 144 niños de los que 31 eran recién nacidos, 62 de 1 año y 51 de 2 años, fueron seguidos durante un año. La incidencia encontrada fue de 0,47

episodios/niño/año, siendo la incidencia por grupo de edad más alta, 0,64, entre los niños de 1-2 años, que en el resto, 0,39 y 0,33 para los grupos de 0-1 y 2-3 años respectivamente.

En Madrid se realizó un estudio (61) en un área que cubría a una población de 1,2 millones de habitantes. En este estudio se encontró rotavirus en el 21% de 6.970 muestras procedentes de pacientes con gastroenteritis tomadas durante 3 años.

Es relevante, el estudio prospectivo de incidencia de gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 4 años (estudio GER) realizado en Leganés (Madrid) y Vic (Barcelona), entre octubre de 1996 y octubre de 1997 (62), en el que se incluyeron los niños menores de 4 años atendidos por gastroenteritis aguda en los Servicios de Urgencias Pediátricas del Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid) y del Hospital General de Vic (Barcelona), completándose el estudio en el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda. De un total de 1251 niños con gastroenteritis se confirmaron 322 casos de diarrea aguda por rotavirus (31% del total de casos estudiados), 242 en el área de Madrid y 80 en el área de Barcelona, con un predominio claro en los meses fríos (85% de los casos entre los meses de noviembre y marzo). El 74% de los casos con edades comprendidas entre 6 y 24 meses, precisando ingreso hospitalario el 20% en Madrid y el 48% en Barcelona, con una estancia media de 4 días.

Otro estudio (63) realizado a partir de los datos del Sistema de Información Microbiológica y el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) mostró que un 21,8% de las notificaciones al SIM, entre los años 1989 y 1995, se correspondían a rotavirus. De éstas, el 89,2% eran de niños menores de 5 años. Por otro lado, durante el año 1994 un 25,3% de los ingresos hospitalarios tenían código de enfermedad infecciosa intestinal o gastroenteritis no infecciosa. Éste nos da una tasa anual de 2,5 casos por 1000 niños menores de 5 años.

En Santiago de Compostela un estudio realizado a partir de muestras de heces de niños hospitalizados por gastroenteritis se encontró una incidencia de rotavirus en heces de 10,5 por 100 por año y de todos los casos en los que la diarrea era producida por rotavirus, el 5,5% necesitaron hospitalización (64).

En Guipúzcoa, entre el año 1993 y 1996 se realizó un estudio para evaluar el impacto del rotavirus en el Sur de Europa (65). Se analizaron de manera prospectiva las heces de todos los niños menores de 15 años que ingresaban por gastroenteritis aguda. Además, los niños hospitalizados por rotavirus fueron estudiados de forma retrospectiva a través del análisis del CMBD. Los casos aparecieron en ondas epidémicas con una mayor incidencia en los meses de invierno. La incidencia media anual de hospitalización fue de 0,86 por 1000 en niños de 1 mes a 14 años y 3,11 por 1000 entre 1 mes-5 años. La máxima incidencia ocurrió en el grupo de 6-11 meses de edad (11,81 por 1000). El rotavirus fue responsable de un 2% del total de hospitalizaciones pediátricas (7.403) y del 4,6% dentro del grupo 1 a 35 meses, (3.026).

En Guipúzcoa se realizó otra investigación en el año 2000 en la que estudiaron la incidencia de diarrea por rotavirus en menores de 15 años (considerando pacientes ingresados o pacientes que necesitaron atención médica sin ingreso) durante el periodo 1984-1997 (66). Obtuvieron 28.860 muestras de heces procedentes de 17.348 pacientes. De éstos, el 62,5% eran menores de 2 años. El 21% de las muestras tuvieron resultados positivos para rotavirus, de éstas, el 74,6% eran en menores de 2 años. La incidencia media anual por 1000 habitantes menores de 15 años fue de 2,6 casos en el periodo 1984-1990 y 5,6 casos en 1991-1997. La mayor incidencia se encontró en el grupo de edad de 6 a 11 meses (56,6 casos/1000 niños/año en el segundo periodo).

Por último, el estudio realizado a nivel nacional sobre la carga de hospitalizaciones atribuidas a rotavirus en niños en el periodo 1999-2000 se realizó a partir del SIM y del CMBD. Durante este periodo hubo un total de 32.541 casos de gastroenteritis notificados al SIM, de los que un 14% eran rotavirus y su aislamiento fue estacional, fundamentalmente en invierno. Hubo 33.751 ingresos hospitalarios en niños menores o iguales a 5 años. El 48% fueron codificados como

enfermedad infecciosa intestinal y el 52% como gastroenteritis no infecciosa. 4563 ingresos en niños de 5 años o menores fueron atribuidos a rotavirus. La incidencia anual de ingresos hospitalarios por rotavirus en niños menores o iguales a 5 años fue de 1/1000, aunque en los meses de invierno se llegó a alcanzar un 2,5/1000.

### 5.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR ROTAVIRUS EN ESPAÑA

Para tener una estimación de la carga de enfermedad que representan las gastroenteritis producidas por rotavirus en España, se han utilizado los datos procedentes de los sistemas de vigilancia y de otras fuentes de información existentes en nuestro país:

- *El Conjunto Mínimo Básico de Datos (C.M.B.D.)* que es un sistema de registro nacional obligatorio de las altas hospitalarias, iniciado en 1992 y que se estima que alcanza una cobertura hospitalaria del 95% (67,68).

Para estimar la carga hospitalaria de infecciones intestinales se han analizado los datos procedentes de las bases de datos del C.M.B.D. en el periodo 1998 a 2002. Los datos obtenidos son consistentes para todo el periodo. Se presentan con detalle los datos del 2001, último año completo, una vez recuperados los ingresos correspondientes al año 2001 registrados por fecha de alta en el CMBD del 2002, último año disponible.

Se han analizado los casos en los que su motivo de ingreso (diagnóstico principal al alta hospitalaria) se corresponde con los códigos de la CIE-9-MC: 001-009 referentes a 'enfermedades infecciosas intestinales', diferenciando el correspondiente a infección por rotavirus (CIE-9-MC: 008.61). Así mismo, se han considerado todos aquellos casos con otra causa de ingreso, en los que constara en alguno de los restantes 9 campos diagnóstico acompañantes del CMBD, un diagnóstico de 'enfermedad infecciosa intestinal', estudiando también el código específico de rotavirus. Estos casos han sido considerados como infecciones nosocomiales.

- *El Sistema de Información Microbiológica (S.I.M.)*, que está constituido por una red de laboratorios de hospitales que notifican, semanalmente y de forma voluntaria, los casos de patología infecciosa aguda confirmados en su laboratorio.

- *La información de mortalidad*, se ha obtenido del Instituto Nacional de Estadística, a partir de las bases de datos del registro nacional de defunciones según la causa de la muerte.

- *La información virológica* referente a los principales virus circulantes, que se presenta posteriormente, se ha obtenido del estudio de las muestras recibidas por el laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología

#### i. Infecciones intestinales (GEAs) atendidas en hospitales

En la **tabla 2** se muestra la distribución por edad de los ingresos hospitalarios debidos a gastroenteritis, así como las infecciones intestinales adquiridas en el hospital, registradas en el CMBD, destacando en ambos casos las debidas a rotavirus.

Durante el año 2001 hubo un total de 27.510 ingresos con código de 'enfermedad infecciosa intestinal', como causa de ingreso o como otra causa consignada al alta (GEA nosocomial). Esta cifra supone una carga global de infecciones intestinales atendidas en hospital de 68,3 por 100.000 habitantes, de los cuales el 77,1% corresponden a ingresos por esta patología y el resto, 24,6%, corresponderían a infecciones adquiridas en el hospital.

Tabla 2: Ingresos por Gastroenteritis y Gastroenteritis nosocomiales debidas a rotavirus, por grupos de edad. España 2001 (CMBD 2001-2002)

Grupo edad	GEA atendidas en hospital						Ingresos por GEA						GEA nosocomial					
	Total GEA		Rotavirus				Total GEA		Rotavirus				Total GEA		Rotavirus			
	Nº casos	Tasa*	Nº casos	Tasa*	% total GEAs atendidas	% por grupo edad	Nº casos	Tasa*	Nº casos	Tasa*	% total GEAs ingresadas	% por grupo edad	Nº casos	Tasa*	Nº casos	Tasa*	% total GEAs nosocomiales	% por grupo edad
0 años	5560	1394,2	2227	558,4	40,1%	52,9%	4087	1024,8	1429	358,3	35,0%	46,5%	1589	398,5	798	200,1	50,2%	70,2%
1 a 4	7501	498,7	1859	123,6	24,8%	44,2%	6410	426,2	1547	102,9	24,1%	50,3%	1232	81,9	313	20,8	25,4%	27,6%
5 a 9	2252	116,8	82	4,3	3,6%	1,9%	2028	105,2	67	3,5	3,3%	2,2%	247	12,8	15	0,8	6,1%	1,3%
10 a 14	1188	57,8	18	0,9	1,5%	0,4%	1047	50,9	14	0,7	1,3%	0,5%	155	7,5	4	0,2	2,6%	0,4%
15 a 24	1153	20,7	1	0,0	0,1%	0,0%	963	17,3	1	0,0	0,1%	0,0%	200	3,6	0	0,0	0,0%	0,0%
25 a 34	1463	21,4	4	0,1	0,3%	0,1%	1064	15,6	1	0,0	0,1%	0,0%	418	6,1	3	0,0	0,7%	0,3%
35 a 44	1248	20,3	1	0,0	0,1%	0,0%	819	13,3	1	0,0	0,1%	0,0%	457	7,4	0	0,0	0,0%	0,0%
45 a 54	1150	23,2	0	0,0	0,0%	0,0%	850	17,1	0	0,0	0,0%	0,0%	316	6,4	0	0,0	0,0%	0,0%
55 a 64	1279	31,6	5	0,1	0,4%	0,1%	888	21,9	4	0,1	0,5%	0,1%	405	10,0	1	0,0	0,2%	0,1%
65 a 74	2002	51,8	3	0,1	0,1%	0,1%	1358	35,1	2	0,1	0,1%	0,1%	668	17,3	1	0,0	0,1%	0,1%
75 y más	2709	90,9	9	0,3	0,3%	0,2%	1686	56,6	8	0,3	0,5%	0,3%	1063	35,7	1	0,0	0,1%	0,1%
Desconocido	5		0				1		0	0,0	0,0%	0,0%	4	0,0	0	0,0	0,0%	0,0%
<b>Total general</b>	<b>27510</b>	<b>68,3</b>	<b>4209</b>	<b>10,5</b>	<b>15,3%</b>	<b>100,0%</b>	<b>21201</b>	<b>52,7</b>	<b>3074</b>	<b>7,6</b>	<b>14,5%</b>	<b>100,0%</b>	<b>6754</b>	<b>16,8</b>	<b>1136</b>	<b>2,8</b>	<b>16,8%</b>	<b>100,0%</b>

\*Tasa por 100.000 habitantes

Con relación a los ingresos por GEAs debidas a rotavirus el 73% de los casos atendidos en el hospital fueron ingresados por este motivo y el 27% se consideran infecciones adquiridas en el hospital. Estos datos son concordantes con lo observado en los estudios europeos mencionados en el apartado anterior.

Los rotavirus suponen el 15% de todos los casos de GEA atendidas en hospital, esta proporción es máxima en la infancia donde se concentran los casos de rotavirus; así, el 31% de todas las infecciones intestinales atendidas en el hospital en menores de 5 años son debidas a rotavirus, el 25% de los casos de 1 a 4 años y el 40% en los menores de 1 año. Estos resultados son coherentes con lo descrito en los países de nuestro entorno.

La **tabla 3** muestra la proporción de infecciones intestinales por rotavirus con relación al total de estas infecciones atendidas en el hospital (ingresos y nosocomiales) para todo el periodo 1998-2002. Se observa un comportamiento uniforme a lo largo de todos los años.

**Tabla 3: Ingresos e infecciones hospitalarias por rotavirus. España 1998-2002**

Año	Ingresos por RV	% ingresos por GEA debidos a RV	Rotavirus Nosocomial	% de GEAs nosocomiales debidas a RV
1998	2361	12,5%	775	14,5%
1999	2142	13,0%	675	13,4%
2000	3223	15,9%	1156	18,5%
2001	3074	14,5%	999	15,9%
2002	2159	11,2%	854	14,0%

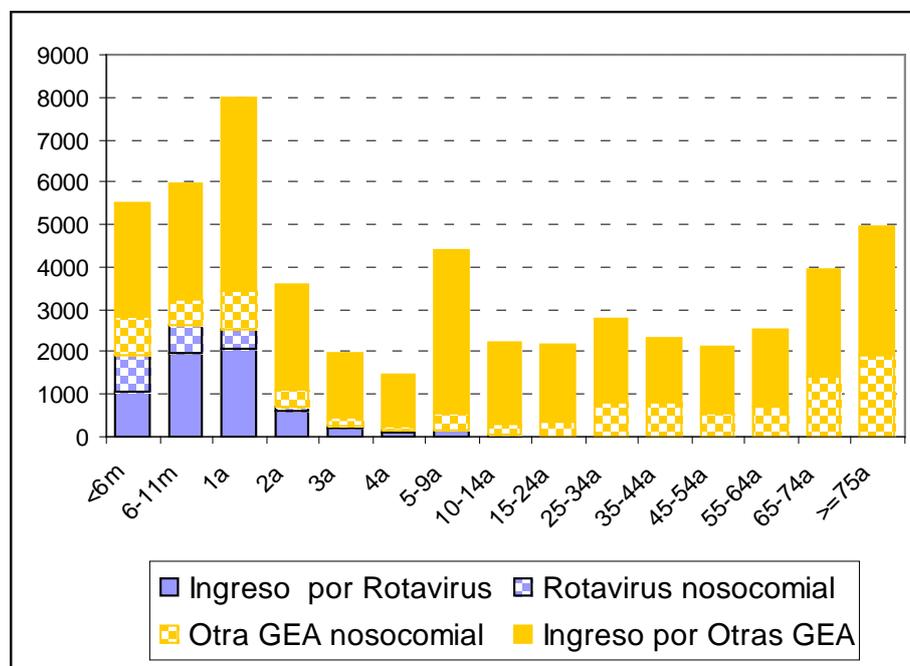
Fuente: CMBD1998-2002.

Elaboración Centro Nacional de Epidemiología

La distribución por edad de las infecciones intestinales por rotavirus atendidas en el hospital, tanto de las adquiridas en la comunidad como las nosocomiales, refleja el patrón característico descrito para la infección por rotavirus en nuestro medio, concentrándose los casos en menores de 5 años

(97,1% de todos los casos), especialmente en menores de 2 años (85% de todos los casos) para disminuir drásticamente con la edad, con escasa presencia de casos a partir de los 14 años (**gráfico 1**).

**Gráfico 1: Gastroenteritis atendidas en hospital por edad: Distribución por motivo de ingreso y causa de gastroenteritis (Rotavirus versus otros agentes infecciosos). España 2000-2001**



## ii. Ingresos por GEA

Durante el año 2001 se produjeron 21.201 ingresos hospitalarios debidos a infecciones intestinales (52,7 ingresos anuales por 100.000 habitantes). El 14,5% de todos los ingresos por gastroenteritis fueron debidos a rotavirus, con un total de 3074 casos ingresados por esta causa que se corresponde con una tasa de 7,6 ingresos por 100.000.habitantes. En menores de 5 años el 28,4% de todos los ingresos por GEA son debidos a rotavirus, el 24,1% en el grupo de 1 a 4 años y el 35% en los menores de un año (**tabla 4**).

En la distribución por edad de los ingresos debidos a infección por rotavirus, como se ha comentado anteriormente, los casos se concentran en la primera infancia, con la máxima incidencia en el grupo de edad de 6 a 24 meses. El 46,5% de los ingresos por rotavirus son menores de un año, el 30,2% entre 6 y 11 meses de edad, el 82% son menores de 2 años y el 97% de los ingresos por esta causa son menores de 5 años.

Estos datos se corresponden con unas tasas de 358 ingresos por rotavirus por 100.000 en niños menores de 1 año y de 102 ingresos por 100.000 en niños de 1 a 4 años.

Con relación a los días de estancia hospitalaria, en la tabla 4 se muestran que los casos ingresados por rotavirus tienen un promedio de días de estancia de 4,4 (DE: 2,4), similar al observado en países de la Unión Europea. La estancia media hospitalaria en los ingresados por rotavirus es ligeramente inferior a la media de estancia de los ingresados por otras gastroenteritis 5,3 (DE: 5,5), media más influenciada por los ingresados de edades mayores.

**Tabla 4: Total Ingresos por GEA y las debidas a rotavirus, por grupos de edad.  
(Número de Ingresos e ingresos por 100.000 habitantes y media de días de estancia)**

Grupo edad	Total ingresos por GEA				Total ingresos por ROTAVIRUS					
	Total	Media días ingreso	DE	Ingresos por 100.000	Rotavirus	Media días ingreso	DE	Ingresos por 100.000	% de GEAs debidas a RV	% por grupo edad
< 6 m	1801	4,8	3,9		502	5,1	3,8		27,9%	16,3%
6 a 11 m	2286	4,3	2,9		927	4,5	2,7		40,6%	30,2%
<b>&lt; 1 año</b>	<b>4087</b>			<b>1024,8</b>	<b>1429</b>			<b>358,3</b>	<b>35,0%</b>	<b>46,5%</b>
1 año	3338	4,0	2,5		1105	4,1	2,1		33,1%	35,9%
2 años	1556	3,9	2,6		303	3,8	1,9		19,5%	9,9%
3 años	858	3,9	2,4		92	4,0	1,8		10,7%	3,0%
4 años	658	3,7	2,1		47	3,7	1,8		7,1%	1,5%
<b>1 a 4 a</b>	<b>6410</b>			<b>426,2</b>	<b>1547</b>			<b>102,9</b>	<b>24,1%</b>	<b>50,3%</b>
5 a 9	2028	3,8	2,5		67	3,4	1,7		3,3%	2,2%
10 a 14	1047	3,8	2,7		14	1,9	1,0		1,3%	0,5%
15 a 24	963	4,5	3,6		1	27,0			0,1%	0,0%
25 a 34	1064	5,5	5,8		1	7,0			0,1%	0,0%
35 a 44	819	6,1	6,0		1	4,0			0,1%	0,0%
45 a 54	850	6,2	5,7		0				0,0%	
55 a 64	888	6,7	5,4		4	8,8	4,7		0,5%	0,1%
65 a 74	1358	8,2	7,5		2	5,0	0,0		0,1%	0,1%
75 y más	1686	9,9	9,5		8	4,4	2,4		0,5%	0,3%
Desconocido	1	1,0			0				0,0%	0,0%
<b>Total general</b>	<b>21201</b>	<b>5,2</b>	<b>5,0</b>		<b>3074</b>	<b>4,3</b>	<b>2,7</b>		<b>14,5%</b>	<b>100,0%</b>

### iii. Infecciones intestinales nosocomiales

En la **tabla 2** vemos que en el año 2001 se produjeron 6.754 casos de GEA nosocomial en pacientes ingresados por otras causas, que suponen 16,8 infecciones intestinales nosocomiales por 100.000 habitantes.

Los rotavirus suponen una proporción ligeramente superior a la observada en los ingresos por gastroenteritis de origen comunitario, con el 16,8% de todas las GEA nosocomiales, contabilizan un total de 1136 casos, que suponen 2,8 infecciones nosocomiales por 100.000 habitantes.

Estas proporciones, al igual que en el caso anterior varían por edad: en menores de 5 años el 39% de todas las infecciones nosocomiales atendidas fueron debidas a rotavirus, el 25% de los de 1 a 4 años y el 50% de los menores de 1 año. De nuevo los datos son congruentes con los descritos para los países de la Unión Europea.

Las infecciones nosocomiales por rotavirus siguen el patrón de distribución por edad igual al observado en los ingresos por esta patología, acumulándose los casos en la primera infancia, con 200 casos de infección nosocomial debida a rotavirus por 100.000 niños menores de 1 año.

Con relación a los días de estancia hospitalaria, en el caso de las infecciones nosocomiales vemos en la tabla 5 que la estancia media es más prolongada, tanto para los casos debidos a rotavirus como para los asociados a otros microorganismos, lo cual coincide con lo esperado, teniendo en cuenta que la estancia hospitalaria está condicionada por la patología de base que en cada caso motivó el ingreso.

El promedio de días de estancia, en el caso de infección nosocomial por rotavirus, es de 12,3 (DE: 24,2), algo inferior al observado para todas las GEA nosocomiales, 15,7 días (DE: 24,7); si bien esta última estimación está condicionada por el peso de los casos en edades mayores (en las que ya no hay casos por rotavirus) con medias de días de estancia más larga (tabla 5). De hecho, al analizar esta información por edad, se observan estancias ligeramente más largas o similares para el rotavirus, en las edades de afectación de este virus.

**Tabla 5: Gastroenteritis nosocomiales totales y por rotavirus. y media de días de ingreso. España (casos ingresados en 2001)**

Grupo edad	Total GEA nosocomiales				Total ROTAVIRUS nosocomiales						
	Total casos	Media Días ingreso	DE	Ingresos por 100.000	RV casos	Media días ingreso	DE	Ingresos por 100.000	% por grupo edad	% de RV de todas GEA	
< 6 m	900	14,8	28,6		450	17,5	37,1		39,6%	50,0%	
6 a 11 m	689	8,7	11,4		348	9,7	7,0		30,6%	50,5%	
< 1 a	<b>1589</b>			<b>398,5</b>	<b>798</b>			<b>200,1</b>	<b>70,2%</b>	<b>50,2%</b>	
1 a	729	6,3	4,7		238	8,0	4,6		21,0%	32,6%	
2 a	275	6,9	6,7		49	8,4	6,4		4,3%	17,8%	
3 a	143	5,5	4,1		15	6,5	4,5		1,3%	10,5%	
4 a	85	6,3	4,1		11	8,9	4,0		1,0%	12,9%	
1 a 4 a	<b>1232</b>			<b>81,9</b>	<b>313</b>			<b>20,8</b>	<b>27,6%</b>	<b>25,4%</b>	
5 a 9 a	247	7,9	12,1		15	9,0	8,1		1,3%	6,1%	
10 a 14 a	155	7,8	10,7		4	6,0	6,7		0,4%	2,6%	
15 a 24 a	200	14,1	43,6		0				0,0%	0,0%	
25 a 34 a	418	14,4	20,7		3	12,3	8,6		0,3%	0,7%	
35 a 44 a	457	19,8	27,6		0				0,0%	0,0%	
45 a 54 a	316	20,1	22,4		0				0,0%	0,0%	
55 a 64 a	405	20,9	20,8		1	25,0			0,1%	0,2%	
65 a 74 a	668	22,5	22,1		1	12,0			0,1%	0,1%	
75 y más	1063	26,2	35,1		1	10,0			0,1%	0,1%	
Desconocido	4	29,3	4,8		0				0,0%	0,0%	
<b>Total general</b>	<b>6754</b>	<b>15,7</b>	<b>24,7</b>	<b>16,8</b>	<b>1136</b>	<b>12,3</b>	<b>24,2</b>	<b>2,8</b>	<b>100,0%</b>	<b>16,8%</b>	

Referente a la distribución por edad, en el **gráfico 1** se puede ver cómo las infecciones por rotavirus, tanto las adquiridas en la comunidad como las hospitalarias, se acumulan en los primeros años de edad, especialmente entre los menores de un año sin haber prácticamente casos a partir de los 10 años. Esto se diferencia del patrón bimodal que se observa para las infecciones intestinales por otros agentes, en los que después del máximo en la infancia, se estabiliza con casos en todas las edades intermedias, con un segundo ascenso en las edades mayores de 65 años.

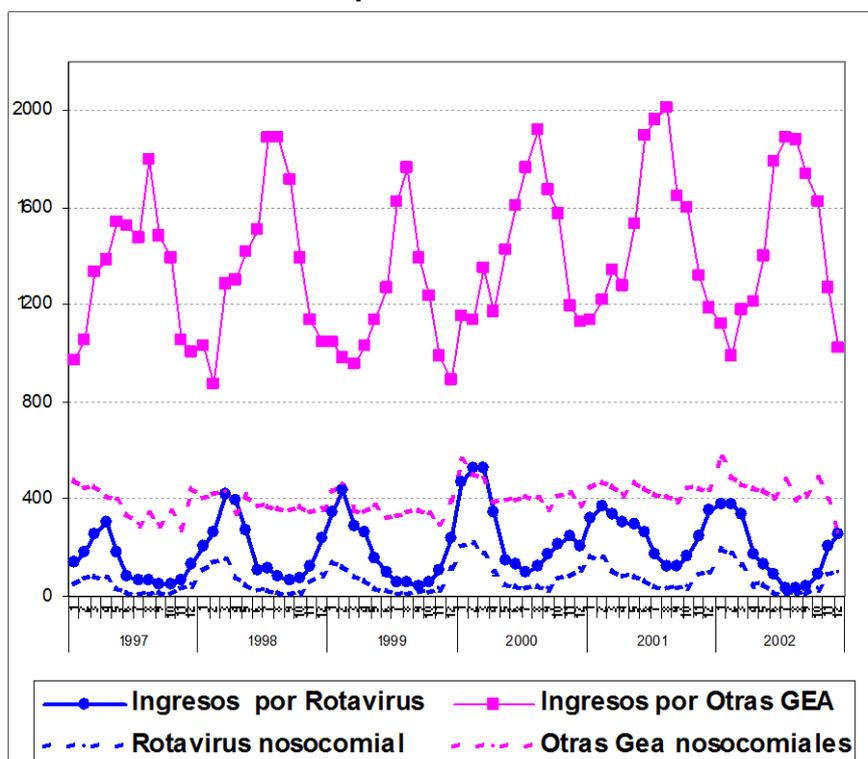
En los casos de infección nosocomial por rotavirus, el 40% de los casos son menores de 6 meses y el 70% menores de 1 año; sin embargo, los ingresos debidos a enfermedad por rotavirus se presentan algo más tardíamente, con el 16% de los casos en menores de 6 meses y el 47% en menores de 1 año.

La distribución temporal de las infecciones por rotavirus, por fecha (mes) de ingreso (**gráfico 2**) muestra el patrón estacional característico descrito para este agente en climas templados, con un

claro predominio en los meses de invierno, con el máximo entre febrero-marzo, que se refleja tanto en los casos adquiridos en la comunidad como en los casos nosocomiales.

Este patrón estacional difiere claramente con el observado para el conjunto de gastroenteritis ingresadas por otros agentes, con una incidencia elevada más mantenida durante los meses centrales, máxima durante los meses de verano. Sin embargo las gastroenteritis nosocomiales por otros agentes, acusan menos la estacionalidad, mostrando una incidencia más mantenida durante todo el año.

**Gráfico 2: Distribución estacional de GEAs atendidas en hospital. España 1997-2002**



Fuente: CMBD  
Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII

#### iv. Información microbiológica

A través del S.I.M. se ha recogido información de todos los agentes asociados a gastroenteritis notificados por los laboratorios de los hospitales de la red, desde el año 1989 hasta el 2005.

Los casos de GEA confirmados, notificados por los laboratorios hospitalarios de la red, suponen entre un 58,7% y un 73,6%, según el año, de los casos de GEAs atendidos en hospitales, y dentro de los GEA, la proporción de rotavirus de los atendidos según CMBD, (rango: 51,7%-81,2%). Esta información complementa la información obtenida a partir del CMBD (**Tabla 6**).

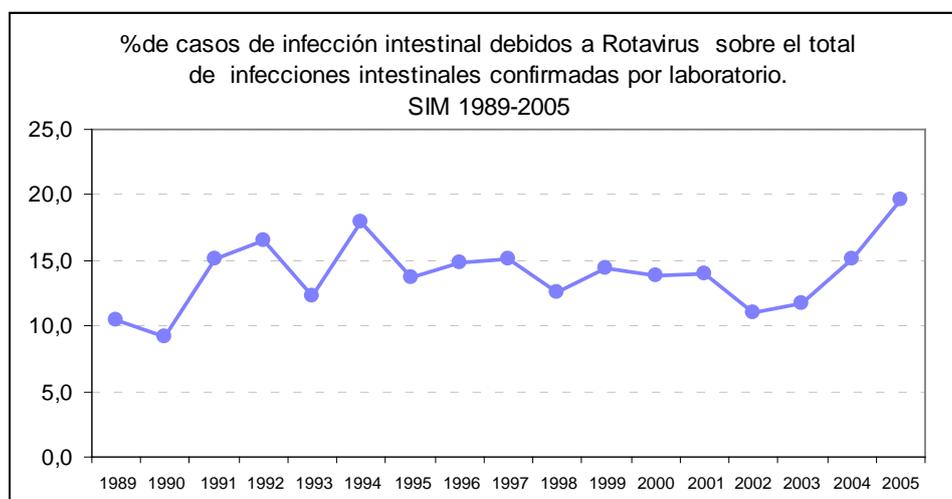
**Tabla 6: Proporción de casos de GEA por rotavirus y de GEAs por otros microorganismos notificadas al SIM, respecto a los casos registrados en el CMBD. España 1998-2002**

año	% rotavirus	% Otras GEAs	% total GEAS
1998	57,1%	58,9%	58,7%
1999	81,2%	72,5%	73,6%
2000	51,7%	63,1%	61,3%
2001	63,0%	67,2%	66,6%
2002	64,4%	70,1%	69,4%

Fuente: Sistema de Información Microbiológica y CMBD  
Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología

El rotavirus es responsable del 14% (**gráfico 3**) de todos los casos de infecciones intestinales notificados por la red de laboratorios durante el periodo 1998-2005 (tabla 6). Esta proporción varía anualmente en función de variaciones en el comportamiento de los distintos agentes implicados, en un rango que oscila entre 19,7-9,1, con el mínimo durante los dos primeros años, y el máximo en el año 2005, que se asocia con un marcado descenso de los casos debidos a *Salmonella* en los dos últimos años.

**Gráfico 3: Porcentaje de casos de infección intestinal debidos a Rotavirus sobre el total de infecciones intestinales confirmadas por laboratorio. 1989-2005.**



Fuente: Sistema de Información Microbiológica  
Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII

En general, se observa una tendencia ascendente en el número de notificaciones registradas en el S.I.M para los diferentes agentes implicados en las infecciones intestinales. Parte de este aumento, más marcado durante los primeros años, puede estar asociado a diversos factores como la progresiva consolidación del sistema de notificación, la concurrencia de mejoras en la capacidad diagnóstica para algunas etiologías, como podría ocurrir en el caso del rotavirus, así como a una posible mayor sensibilización del personal sanitario ante el problema de las infecciones gastrointestinales.

La **tabla 7** muestra la frecuencia relativa anual de los principales agentes causantes de infecciones intestinales notificados durante este periodo. Destacan de forma consistente 3

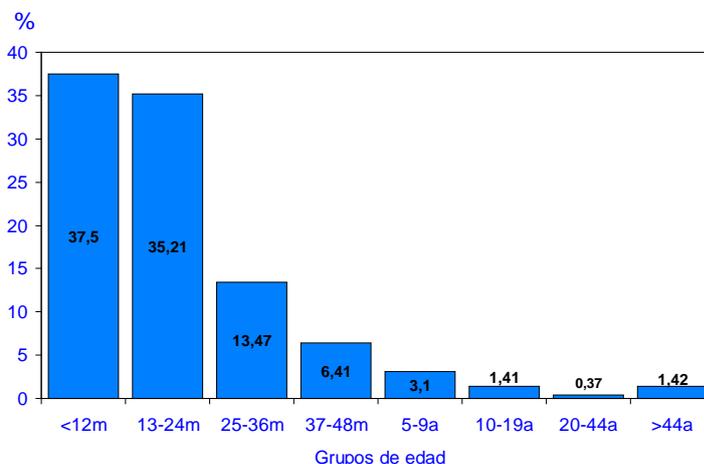
microorganismos como principales agentes causales de infección intestinal confirmada en los laboratorios de hospitales: la *Salmonella* (45% de los casos de GEA de todo el periodo) cuya frecuencia relativa ha ido descendiendo, el *Campylobacter* (32%) que aumenta su importancia a medida que desciende la de la *Salmonella* y el rotavirus (14%).

**Tabla 7: Infecciones Intestinales Notificadas al SIM.1999-2005.  
Contribución porcentual de los principales agentes causales**

Año	Salmonella	Campylobacter	Rotavirus	Otras GEAs	Total GEAs
1989	57,6	20,1	10,4	13,7	9348
1990	56,7	22,4	9,1	13,5	9336
1991	51,9	22,4	15,2	12,8	7848
1992	47,2	26,7	16,5	11,9	6446
1993	48,1	28,4	12,3	13,4	8619
1994	38,8	30,0	17,9	17,1	10041
1995	43,6	33,9	13,7	10,4	9653
1996	43,7	33,0	14,8	10,1	11429
1997	43,1	32,1	15,2	11,6	11907
1998	46,9	31,7	12,6	10,1	14183
1999	43,7	33,5	14,5	9,8	15822
2000	39,5	38,3	13,9	9,7	16280
2001	43,6	34,3	14,0	9,4	18278
2002	46,1	33,9	11,0	10,1	17615
2003	47,6	33,6	11,7	8,1	18026
2004	43,0	34,7	15,2	8,4	17272
2005	37,8	34,6	19,7	10,0	15923
<b>1989-2005</b>	<b>45,1</b>	<b>31,9</b>	<b>14,0</b>	<b>10,7</b>	<b>218026</b>

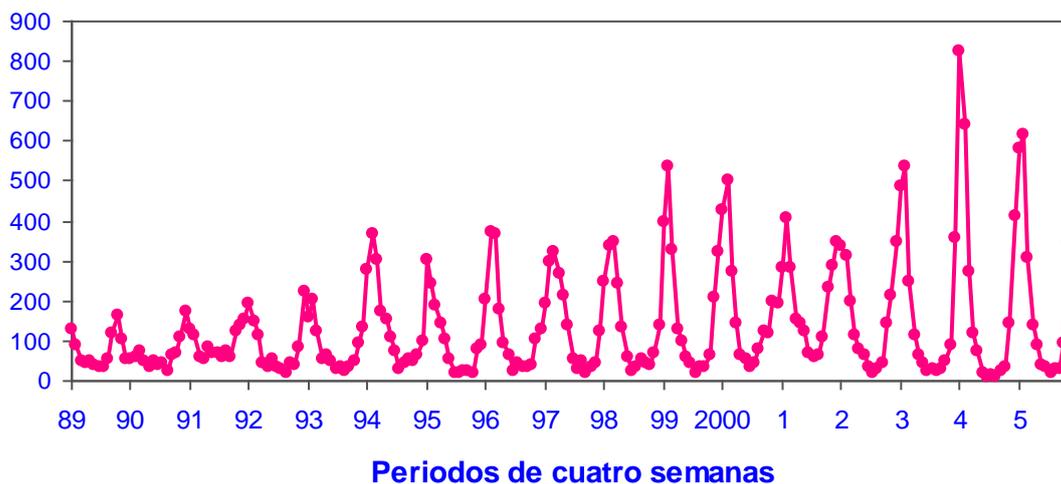
La distribución por edad es concordante con la observada en los casos de infección por rotavirus atendidos en hospital, con la gran mayoría de los casos en los que se conoce la edad menores de 5 años (93%); el 73% de los casos corresponden a niños menores de 2 años y el 38% a menores de 1 año (gráfico 4).

**Gráfico 4: Distribución por edad de los casos de infección por Rotavirus, notificados al SIM. España 1989-2005**



La distribución estacional de los casos de infección intestinal por rotavirus, muestran el patrón observado en los casos hospitalizados, con un claro y marcado predominio en invierno, entre las últimas semanas del año y las 15-20 primeras semanas del año siguiente, alcanzando el máximo entre los meses de enero-febrero (**gráfico 5**).

**Gráfico 5: Rotavirus. España. 1989-2005. Casos notificados al SIM por periodos de cuatro semanas. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII**



incrementó gradualmente hasta constituir el 75% durante 2000 a 2002 (12). Otros estudios realizados en Guipúzcoa y Valencia indican cambios similares en la prevalencia de los genotipos G (69,70) (**tabla 8**). Sin embargo durante 2005 esta prevalencia parece haber cambiado en la mayor parte del territorio español siendo el G9 el genotipo mas prevalente seguido por el G3 (6).

**Tabla 8. Distribución y frecuencia de los genotipos G de rotavirus, detectados en Madrid desde 1998-2002**

GENOTIPO G	Porcentaje de las cepas genotipadas de 1998-2002				
	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	Total
G1	25 (18)	23 (27)	141 (71)	117 (79)	306 (53)
G2	2 (1)	8 (9)	47 (24)	25 (17)	82 (14)
G3	1 (1)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	11 (2)
G4	97 (69)	34 (40)	5 (3)	2 (1)	138 (24)
G9	15 (11)	11 (13)	6 (3)	3 (2)	35 (6)
G1+G2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (0,3)
G1+G4	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (0,3)
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>86</b>	<b>200</b>	<b>149</b>	<b>576</b>

## 6. DOS NUEVAS VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS: ROTARIX Y ROTA-TEQ

Numerosos estudios han documentado que la inmunidad inducida por la infección natural del virus protege a los niños de subsecuentes episodios de diarrea grave por dicho virus o por rotavirus de un tipo G distinto. En la mayoría de los casos de inmunidad homotípica desarrollada tras la primera infección por un virus salvaje, sucesivas reinfecciones con rotavirus (incluso por el mismo serotipo) incrementan la carga de la respuesta inmune específica de protección heterotípica.

Por otra parte, se ha demostrado que las infecciones asintomáticas confieren la misma inmunidad protectora que las sintomáticas. Esto confirmaría el beneficio hipotético de una vacunación.

En la última década se han desarrollado numerosas vacunas con el objetivo de controlar la gastroenteritis producida por rotavirus. Entre otras, vacunas de rotavirus atenuadas obtenidas a partir de cepas animales bovinas (RIT4237, WC3) y de simios (RRV). También se han desarrollado vacunas "reasortantes" simio-humano y bovino-humano; cepas humanas (M37, RV3, otras adaptadas al frío, etc.). Adicionalmente se han obtenido vacunas de rotavirus no atenuadas siguiendo diversos acercamientos como la utilización de viriones completos, cápsidas vacías, proteínas recombinantes expresadas en vectores y péptidos sintéticos. RotaShield (Wyeth-Lederle) es una vacuna reasortante (mono/humano) de tres dosis, tetravalente (G1-G4) que fue comercializada y autorizada en 1999, sin embargo, en menos de un año tras su licencia la vacuna fue retirada por el riesgo de intususpección (IS). La intususpección o invaginación intestinal

ocurría en las primeras semanas (el mayor riesgo ocurría entre 3-14 días después de la primera dosis) después de la vacunación.

No obstante, en el momento actual existen dos vacunas, Rotarix y Rota-Teq que acaban de obtener la autorización de Comercialización Europea mediante un procedimiento Centralizado. Asimismo, en el año 2005, Rotarix fue autorizada por las autoridades sanitarias de Méjico.

Por otra parte, Rota Teq ha sido autorizado en los Estados Unidos y existen recomendaciones por parte del ACIP (The Advisory Comité on Immunization Practices, Atlanta, 21 February 2006) para que sea introducida en el programa de vacunación.

Son dos vacunas que parten de dos principios básicos totalmente distintos. Mientras que Rotarix se fundamenta en el hecho de que la infección con una cepa salvaje de rotavirus humana protege a los niños de subsecuentes episodios de diarrea grave por dicho virus o por rotavirus de un tipo G distinto, Rota Teq, sin embargo, emplea 5 cepas reasortantes bovino-humanas y su principio básico es elevar la inmunidad específica frente a los serotipos G1, G2, G3, G4 (71).

Las dos vacunas han demostrado eficacia sobre los serotipos G1 (72,73) y son más eficaces frente a gastroenteritis grave que frente a gastroenteritis de cualquier severidad. Sin embargo, este hecho se observa de forma más pronunciada en el caso de la vacuna de Rotarix.

Durante el segundo año, tanto con la vacuna Rotarix como con la vacuna RotaTeq se detecta una disminución de la eficacia, de forma más pronunciada de nuevo con la vacuna de Rotarix.

No obstante, respecto a RotaTeq hay que señalar que la potencia que ha sido presentada para comercializar es menor a la potencia empleada en el estudio clínico más relevante (estudio 006) en el que están basados casi todos los resultados de eficacia serotípica. La pregunta que se plantea es si con dicha disminución de potencia se mantendrán los resultados de eficacia observados en los estudios clínicos.

## 6.1. ROTARIX

La vacuna Rotarix, es producida por la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline Biologicals S.A, es una vacuna viva atenuada y monovalente ya que contiene la cepa de rotavirus humano RIX 4414 (pase 40), derivada de la cepa humana 89-12 que pertenece al serotipo G1 y al genotipo [P8]. Debe de ser reconstituida con un *buffer* de carbonato cálcico y la administración es oral. Cada dosis de vacuna reconstituida tiene un volumen de 1ml. La potencia de la vacuna a la liberación es mayor o igual a  $10^{6.2}$  CCID<sub>50</sub> (dosis infecciosa cultivo de células 50%) de la cepa RIX 4414 por dosis y la potencia mínima a lo largo del periodo de validez es de  $10^6$  CCID<sub>50</sub>, correspondiente aproximadamente a  $10^{5.5}$  unidades formadoras de foco (ffu). La vacuna tiene un periodo de validez de 3 años almacenada entre 2-8° C.

De acuerdo con la ficha técnica, la indicación es la vacunación de niños entre 6 y 14 semanas para la prevención de gastroenteritis causadas por la infección de rotavirus de los tipos G1P1AP[8], G3 P1AP [8] y G9P1AP [8] del grupo A. El esquema de vacunación son dos dosis dadas a intervalos de al menos 4 semanas, la segunda dosis debe ser administrada antes de las 24 semanas de edad. La vacuna no debe administrarse a niños inmunodeprimidos (incluidos en este grupo niños infectados de VIH) ni tampoco a niños con una historia previa de intususpección. Deben extremarse las medidas de precaución en los niños que vayan a ser vacunados y que convivan con personas inmunodeprimidas, por la posibilidad de transmisión del virus vacunal. La vacunación debe posponerse en el caso de que el sujeto presente fiebre o vómitos en el momento de la vacunación. La lactancia materna puede reducir la respuesta inmunitaria a Rotarix, sin embargo no existen evidencias clínicas que demuestren una reducción de la protección.

Rotarix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluidas las vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]; DTPw, DTPa, Hib, IPV, HBV y vacuna conjugada de neumococo. La administración concomitante con la vacuna oral de la polio (VPO) no afecta la respuesta inmune respecto a los antígenos de polio si bien puede reducir la respuesta inmune de la vacuna de rotavirus. La respuesta inmune de Rotarix no se afecta si la VPO se administra con un intervalo de dos semanas de la administración de Rotarix.

Con respecto a las reacciones adversas observadas en los distintos ensayos clínicos, tanto si la vacuna era administrada sola o co-administrada con las vacunas del calendario vacunal, la incidencia de diarrea, vómitos, pérdida de apetito, fiebre e irritabilidad no resultó diferente en el grupo que recibió Rotarix con respecto al grupo que recibió placebo. Tampoco se encontró un incremento en la incidencia o severidad de estas reacciones tras ser administrada la segunda dosis. Se ha valorado la incidencia de intususpección en los dos grupos vacunales (a través de ensayos clínicos de seguridad, en los que participaron 63225 pacientes) y se demostró que la vacunación no suponía un incremento del riesgo de intususpección.

La eficacia de la vacuna ha sido valorada en ensayos clínicos doble-ciego aleatorizados y controlados con un grupo placebo. La **tabla 9** resume las características de los estudios más importantes donde se ha analizado la eficacia de la misma.

En el estudio 004 llevado a cabo en Finlandia donde se evaluó una formulación con menor potencia que la formulación final, los análisis de eficacia durante el primer año demostraron que después de ser administradas dos dosis de Rotarix la eficacia protectora de la vacuna (sin tener en cuenta el serotipo) fue de un 90% (IC 95% (10,3-99,8)) contra la gastroenteritis grave y de 73% (IC 95% (27,1,-90,9)) contra todas las gastroenteritis (gastroenteritis leve, moderada y grave clasificadas según la escala de Vesikari).

Durante el segundo año, la eficacia (sin tener en cuenta el serotipo) fue de 83% (IC 95% (8,2-98,4)) contra la gastroenteritis grave y de 71% (IC 95% (20,0-90,3)) contra todas las gastroenteritis (gastroenteritis leves, moderadas y graves clasificadas según la escala de Vesikari), respectivamente. En ninguno de los dos años de análisis se pudo valorar la eficacia heterotípica puesto que la mayoría de los casos de gastroenteritis por rotavirus fueron del tipo G1.

En el estudio 006 realizado en Latinoamérica se evaluaron tres potencias distintas,  $10^{4.7}$  ffu,  $10^{5.2}$  ffu y  $10^{5.8}$  ffu, al centrarnos en los resultados obtenidos con las dos mayores potencias observamos que la eficacia obtenida durante el primer año frente a la gastroenteritis grave fue de 65,8% (IC 95% (32,2-83,9)) y 85,6% (IC 95% (63,0-95,6)) respectivamente y frente a todas las gastroenteritis 55,7% (IC 95% (25,3-74,5)) y 70,0% (IC 95% (45,7-84,4)) respectivamente. Un 48,2% de los casos de gastroenteritis por rotavirus fueron del tipo G1. La eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave provocada por el genotipo G1 fue de 75,3 (IC 95% (23,5-94,0)) y 87,8 (IC 95% (48,0-98,6)) y frente a todas las gastroenteritis independientemente de la severidad de las mismas fue de 76,4% (IC 95% (44,9-91,3)) y de 79,6% (IC 95% (49,9-93,1)). Por otra parte, un 39,4% de los casos de gastroenteritis por rotavirus fueron del tipo G9. La eficacia de la vacuna estimada frente a la gastroenteritis grave provocada por el genotipo G9 fue de 54,3% (IC 95% (-28,5-85,8)) y 77,4% (IC 95% (17,8-95,9)) y frente a todas las gastroenteritis independientemente de la severidad de las mismas fue de 7,9% (IC 95% (-105-58,8)) y 54,3% (IC 95% (-19,0-84,3)).

En el segundo año de seguimiento y calculando una eficacia combinada de las dos potencias la eficacia frente a todas las gastroenteritis se situó en 16,1% (IC 95% (-106-62,6)) y sin embargo, frente a gastroenteritis grave fue de 78,1% (IC 95% (-91,1-98,2)). No se pudo realizar un análisis de la eficacia heterotípica puesto que la mayoría de los casos de gastroenteritis por rotavirus en este segundo periodo fueron del tipo G1.

Por otra parte, en otro estudio realizado en Latinoamérica y en Finlandia estudio 023 en el que se evaluó la formulación final de la vacuna ( $10^{6.5}$  CCID<sub>50</sub>), el objetivo primario fue valorar la eficacia de la vacuna frente a gastroenteritis grave que requería de hospitalización y/o rehidratación en centros sanitarios, por lo tanto, no se tuvieron en cuenta los casos de gastroenteritis leves y moderadas o graves (clasificados según escala de Vesikari) si no requerían de atención médica especializada. Dicho análisis detectó una eficacia de la vacuna (contra gastroenteritis grave o moderada que requiriera de asistencia sanitaria) de un 84,7% (IC 95% (71,7-92,4)). La eficacia de la vacuna según el serotipo fue de un 90,8% (IC 95% (70,5-98,2)) para el G1P1AP[8], 45,4% para el G2 P1AP [8] (IC 95% ((-81,5-85,.6)) y 86,9 (IC 95% (62,8-96,6)) para cepas G3 P1AP[8], G4 P1AP[8] y G9 P1AP[8] (72).

Los estudios de protección se han realizado durante brotes de gastroenteritis producidos fundamentalmente por los serotipos 1, 3 y 9, por ello no existen evidencias directas de protección frente al resto de serotipos.

Con respecto a la inmunogenicidad, es importante señalar que los casos de gastroenteritis en el grupo de vacunados fueron relacionados con el nivel de anticuerpos específicos IgA y aunque no se puede considerar como parámetro subrogado de protección, los niños vacunados que habían seroconvertido después de la segunda dosis de vacuna, con respecto a los niños vacunados que no seroconvirtieron, fueron menos propensos a desarrollar una gastroenteritis por rotavirus en la primera temporada epidémica del virus. No obstante, la vacuna no fue igual inmunogénica en todos los países. Se obtuvo un perfil inmunogénico similar en Finlandia, Singapur y menor en Latinoamérica y África.

En los estudios 006 (en un subconjunto 121 niños), en el estudio 021 (202 sujetos) y en el estudio 013 (285 sujetos), se han realizado análisis de inmunogenicidad y seguridad administrando dos dosis frente a tres. En todos ellos los resultados indicaron que los títulos de los sujetos que habían seroconvertido con la primera dosis no aumentaban al administrar la segunda dosis sino que servía para incrementar las tasas de seroconversión. Por consiguiente, los datos fundamentales que presenta la compañía para la elección de dos dosis se basan en datos de inmunogenicidad y no de eficacia.

## **6.2. ROTA-TEQ**

RotaTeq es una vacuna pentavalente que contiene cinco cepas reasortantes humanas-bovinas expresando G1, G2, G3, G4 y P1.

La vacuna "Rota-Teq", producida por la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD, es una vacuna viva presentada en un tubo pre-cargado. Cada dosis está constituida por un volumen de 2 mL y la mínima potencia por dosis de cada uno de los reasortantes es de;  $2.2 \times 10^6$  unidades infecciosas (IU) para G1,  $2.8 \times 10^6$  IU para G2,  $2.2 \times 10^6$  IU para G3,  $2.0 \times 10^6$  IU para G4 y  $2.3 \times 10^6$  IU para P1. La administración es por vía oral. La vacuna tiene un periodo de validez de 2 años almacenada entre 2-8° C.

La indicación de la vacuna es la prevención de gastroenteritis por rotavirus de los serotipos G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] y G9P1[8] del grupo A en los niños de edades comprendidas entre 6 y 12 semanas. El esquema de vacunación son tres dosis dadas a intervalos de al menos 4 semanas, con la primera dosis administrada entre las 6 y 12 semanas de edad. La vacuna no debe administrarse a niños inmunodeprimidos y deben extremarse las medidas de precaución en los niños que convivan con personas inmunodeprimidas, por la posibilidad de transmisión del virus vacunal. La vacuna no está indicada para niños que tengan hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Los niños que tras recibir la primera dosis de vacuna desarrollen una sintomatología sugestiva de hipersensibilidad no deben recibir más dosis de Rota-Teq. Tampoco debe ser administrada a niños con una enfermedad aguda febril.

Se ha administrado la vacuna de modo concomitante con DTaP, IPV, Hib, HB, vacuna conjugada de neumococo y con vacunas que combinan cualquiera de estos antígenos. La administración concomitante de Rota-Teq con la vacuna OPV o con la vacuna de Meningitis C no ha sido estudiada.

Respecto a las reacciones adversas, la incidencia de efectos adversos no resultó diferente en el grupo que recibió RotaTeq con respecto al grupo que recibió placebo. Se ha valorado la incidencia intususpección en los dos grupos vacunales (a través de ensayos clínicos de seguridad, en los que participaron 68000 bebés) y se demostró que la vacunación no suponía un incremento del riesgo de intususpección.

La eficacia de la vacuna ha sido valorada en ensayos clínicos doble-ciego aleatorizados y controlados con un grupo placebo. Los estudios "pivotal" con esta vacuna con la formulación final han sido; el estudio 006, llevado a cabo en 356 sitios del mundo durante 2001-2004; formaron parte del estudio los siguientes países; Bélgica, Costa Rica, Finlandia, Alemania, Guatemala, Italia, Jamaica, Méjico, Puerto Rico, Suiza, Taiwán y Estados Unidos, y el estudio 007 que se llevó a cabo en Finlandia y en EEUU. La **tabla 10** resume las características de los estudios más importantes donde se ha analizado la eficacia de la misma.

Se realizaron otros estudios para evaluar la eficacia como el estudio 002, estudio 003 y el estudio 005 pero no se utilizó la formulación final de la vacuna. En el estudio 009 si se empleó la formulación final de la vacuna pero no se presentan datos de eficacia.

Con respecto al estudio 006, es importante señalar que la potencia empleada en este ensayo es mayor que la que ha propuesto la compañía para ser comercializada. La eficacia de la vacuna independientemente del serotipo fue estimada en un 71,8% (IC 95% (64,5-77,8)). Para el análisis de eficacia de este estudio participaron únicamente una cohorte de niños Finlandia y de EEUU. La mayoría de los serotipos no vacunales fueron no tipables. Los datos de eficacia de la vacuna obtenidos frente a gastroenteritis aguda de cualquier severidad fue de un 74% (IC 95% (66,8-79,9)). Sin embargo, la eficacia de la vacuna contra gastroenteritis grave (clasificación basada en una escala distinta a la escala de Vesikari) fue de un 98%, (IC 95% (88,3-100)). La eficacia frente a gastroenteritis de cualquier severidad para el serotipo G1 fue de 74,9% (IC 95% (67,3-89,9)), para el serotipo G2 fue de un 63,4% (IC95% (2,6-88,2)), para el G3 fue de un 82,7% (IC 95% (<0-99,3) (73)).

Al analizar los datos, la gran mayoría de casos correspondieron al serotipo G1 y por lo tanto, no es muy sorprendente que la eficacia estimada para G1 estuviera muy cercana a la eficacia calculada para todos los casos de gastroenteritis independientemente del serotipo encontrado. Consiguientemente, aunque la indicación es la prevención de gastroenteritis causadas por los serotipos G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] y G9P1[8], únicamente puede afirmarse que existe eficacia frente al serotipo G1 puesto que para el resto de serotipos no se aportan casos suficientes que puedan justificar la misma.

Durante el segundo año del estudio la eficacia de la vacuna frente a gastroenteritis de cualquier severidad fue de un 62,6 (IC 95% (44,3-75,4)) y frente a gastroenteritis grave fue de 88,0 (IC 95% (49,4-98,7)).

En el estudio 007 la eficacia estimada frente a gastroenteritis de cualquier severidad fue de un 72,5% (siendo el IC 95%, inferior del 50,6%). En este análisis, 66 de 74 casos de gastroenteritis por rotavirus fue debido a un serotipo G1, 3 fueron causados por el serotipo G3, 1 caso fue debido al serotipo G9 y en 4 casos se aislaron cepas que no pudieron ser tipadas. La eficacia de la vacuna frente a los casos severos se estimó en un 100% (IC 95% (13-100)).

Con respecto a la inmunogenicidad en el estudio 006, los resultados de la respuesta de anticuerpos neutralizantes (SNA) frente a G1 en los niños de Finlandia después de tres dosis mostró marcadas diferencias frente a los distintos serotipos vacunales, siendo la magnitud de respuesta superior en el grupo vacunado. En el estudio 007 se detectaron anticuerpos en suero IgA con un título que se triplica en el 95% de los vacunados y en un 13% de los niños del grupo placebo. En el estudio 005 se observó que un título SNA frente G1 (post-3ª dosis) de 51 unidades de dilución era predictivo de protección, con más de un 70% de sensibilidad. Sin embargo, en este estudio no se empleó la formulación final de la vacuna, por lo tanto, no se pueden extrapolar los resultados a la formulación final. En los datos obtenidos en los estudios existe una falta de conocimiento con respecto a la relación entre la inmunogenicidad de la vacuna y su eficacia protectora. Consecuentemente, no existe un parámetro subrogado de protección. La **tabla 11** muestra un análisis concluyente de la eficacia de las dos vacunas.

Tabla 9. Rotarix. Estudios de eficacia.

Estudio	023 (§)	004	006
Lugar donde se ha realizado	Latinoamérica, Finlandia	Finlandia	Latinoamérica
Potencia (P. Comercializada 10 <sup>6.0</sup> CCID <sub>50</sub> )	10 <sup>6.5</sup> CCID <sub>50</sub>	10 <sup>4.7</sup> ffu	10 <sup>4.7</sup> ffu (^) 10 <sup>5.2</sup> ffu 10 <sup>5.8</sup> ffu
Nº Vacunados (placebo)	<sup>(2)</sup> 31,673 (31,552) <sup>(3)</sup> 10159 (10010)	270 (135)	570, 570 (567)
Administración concomitante calendario rutina	DTPw-HBV /Hib OPV aplazado	NO	DTPw-HBV /Hib OPV aplazado
Eficacia durante 1er año * frente a GEG	<b>84,8%</b> IC 95% (...-...) <sup>(1)</sup> <b>84,7%</b> IC 95% (71.7-92.4)	<b>90,0</b> IC 95% (10,3-99,8)	<b>65,8</b> IC 95% (32,2-83,9) y <b>85,6</b> IC 95% (63,0-95,6)
Eficacia durante 1er año * frente a TGE	No objetivo estudio	<b>73,0</b> IC 95% (27,1,-90,9)	<b>55,7</b> IC 95% (25,3-74,5) y <b>70,0</b> IC 95% (45,7-84,4)
1er Periodo de seguimiento: ¿existió variedad serotípica?	NO Nº casos 35 G1/34 G3-G4-G9/14 G2	NO Nº casos 18 G1/1 G2/1G9	SI
%N G1 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GEG producidas por G1)	35 casos (3 vacunado y 32 placebo) GEG: <b>90,8</b> IC 95% (70,5-98,2)	No se pudo calcular eficacia heterotípica.	48,2% TGE: <b>76,4</b> IC 95% (44,9-91,3) y <b>79,6</b> IC 95% (49,9-93,1) GEG: <b>75,3</b> IC 95% (23,5-94,0) y <b>87,8</b> IC 95% (48,0-98,6)
%N G9 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GEG producidas por G9)		No se pudo calcular eficacia heterotípica.	39,4% TGE: <b>7,9</b> IC 95% (-105-58,8) y <b>54,3</b> IC 95% (-19,0-84,3) GEG: <b>54,4</b> IC 95% (-28,5-85,8) y <b>77,4</b> IC 95% (17,8-95,9))
%N No G1, No G9 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GEG producidas por No G1, No G9)		No se pudo calcular eficacia heterotípica individualizada.	8 casos No G1, No G9 en total. TGE: <b>60,9</b> IC 95% (-139-96,3) y <b>80,4</b> IC 95% (-0,6-97,0) GEG: <b>91,8</b> IC 95% (17,6-99,8) y <b>100</b> IC 95% (-48,2-100))
%N G3 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GEG producidas por G3)	9 casos (1 vacunado y 8 placebo) GEG: <b>87,7</b> IC 95% (8,3-99,7)	No se pudo calcular eficacia heterotípica.	2,7% (3 casos) No se pudo calcular eficacia heterotípica individualizada.
%N G2 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GEG producidas por G2)	14 casos (5 vacunado y 9 placebo) GEG: <b>45,4</b> IC 95% (-81,5-85,6)	No se pudo calcular eficacia heterotípica.	3,6% (4 casos) No se pudo calcular eficacia heterotípica individualizada.
%N G4 1er año * (Eficacia frente a frente a TGE/frente GEG producidas por G4)		No se pudo calcular eficacia heterotípica.	0,9% (1 caso) No se pudo calcular eficacia heterotípica individualizada.
Eficacia frente a GEG producidas por G3/G4/G9	34 casos (4 vacunado y 30 placebo) GEG: <b>86,9</b> IC 95% (62,8-96,6)		
Eficacia frente a GEL (&)	Ningún caso	<b>83,33</b> IC 95% (-107,6-99,68)	<b>0,43</b> IC 95% (-177,3-59,22)
Eficacia frente a GEM (&)	<b>87,68</b> IC 95% (8,13-99,72)	<b>50,00</b> IC 95% (-117,3-88,49)	<b>58,51</b> IC 95% (21,23-77,88)
Eficacia frente a GEG (&)	<b>80,52</b> IC 95% (66,97-89,15)	<b>90,00</b> IC 95% (10,63-99,79)	<b>76,10</b> IC 95% (62,58-84,88)
Eficacia frente a TGE (&)	No objetivo estudio	<b>69,23</b> IC 95% (19,91-88,94)	<b>64,16</b> IC 95% (50,26-74,14)
Durante 2º año** ¿existió variedad serotípica?	No objetivo estudio	NO Casos: 17 G1/1G9	NO Casos: 22G1 / 5G9 / 2G2/ 1G3 / 1G4
Eficacia durante 2º año** frente a TGE/frente GEG	No objetivo estudio	TGE: <b>71,0</b> IC 95% (20,0-90,3) GES: <b>83,4</b> IC 95% (8,2-98,4)	TGE: <b>16,1</b> IC 95% (-106-62,6) GEG: <b>78,1</b> IC 95% (-91,1-98,2)

## Tabla de Abreviaturas correspondiente a la Tabla 9 Rotarix. Estudios de eficacia.

**(§)**= El objetivo primario de este estudio fue valorar la eficacia de la vacuna frente a gastroenteritis grave que requiriera hospitalización o rehidratación en un centro médico u hospitalario. Por lo tanto no se valoraron todas las gastroenteritis producidas por rotavirus.

**(^)**= No se presentan los datos de eficacia para esta potencia.

**\***=periodo de seguimiento comprendido entre la segunda semana después 2ª dosis hasta fin 1ª temporada epidémica.

**\*\***=Periodo de seguimiento comprendido entre el fin de la 1ª temporada epidémica hasta el fin de la 2ª temporada.

**%N**= % de cada serotipo o número de casos de cada serotipo en el caso de no conocer el %.

**(&)**= Periodo de seguimiento comprendido entre la administración de la 1ª dosis y la finalización de la 1ª temporada.

**(TGE)** =Todas las gastroenteritis independientemente de la gravedad, incluye por tanto la gastroenteritis leve, moderada y grave.

**(GEL)** = Gastroenteritis leve (Escala Vesikari <7)

**(GEM)** = Gastroenteritis moderada (Escala Vesikari 7-10)

**(GEG)** = Gastroenteritis grave (Escala Vesikari ≥11).

**GEG** <sup>(1)</sup> en el estudio 023 se empleó otra definición de caso de gastroenteritis grave, definiéndose cómo episodio de diarrea que puede estar acompañado de vómitos o no y que requiere de hospitalización o asistencia sanitaria especializada en clínicas, hospitales o con rehidratación oral o intravenosa.

<sup>(2)</sup> N° Vacunados (placebo) que participaron en el estudio de seguridad

<sup>(3)</sup> N° Vacunados (placebo) que participaron en el estudio de eficacia.

**Nota 1** El estudio **007** también fue un estudio donde se valoró la eficacia de la vacuna, sin embargo debido a que la tasa de ataque fue mucho más reducida a la esperada, los datos de eficacia son irrelevantes y no se muestran en esta tabla.

**Nota 2** Los estudios **024** (Latinoamérica), **028** (Asia), **029** (Asia), **030** (Asia), y **036** (Europa) son estudios en fase III, en los que se analizó la eficacia de la vacuna, sin embargo, en el momento de la presentación del dossier dichos estudios no habían finalizado y no presentaron en ese momento los resultados de los mismos.

Tabla 10. RotaTeg. Estudios de eficacia

Estudio	006 Estudio Rest Rotavirus efficacy and Safety Trial	005	007
Lugar donde se ha realizado	Bélgica, Costa Rica, Finlandia, Alemania, Guatemala, Italia, Jamaica, Méjico, Puerto Rico, Suiza, Taiwán y Estados Unidos	Finlandia	Finlandia, Latinoamérica, EEUU
Potencia (P. Comercializada 2.2 x10 <sup>6</sup> IU para G1, 2.8 x10 <sup>6</sup> IU para G2, 2.2 x10 <sup>6</sup> IU para G3, 2.0 x10 <sup>6</sup> IU para G4 y 2.3 x10 <sup>6</sup> IU para P1)	6.7x10 <sup>7</sup> IU a 12.4x10 <sup>7</sup> IU de cada reasortante por cada dosis	A= 2.7 x 10 <sup>7</sup> pfu pentavalente B= 7.9 x 10 <sup>6</sup> pfu pentavalente C= 2.4 x 10 <sup>6</sup> pfu cuadrivalente D= 2.9 x 10 <sup>7</sup> pfu cuadrivalente E= 9.2 x 10 <sup>6</sup> pfu monovalente	2 x 10 <sup>6</sup> IU de cada reasortante por cada dosis
Nº Vacunados (placebo)	<sup>(2)</sup> 34035 (34003) <sup>(3)</sup> 2207 (2305)	A= 276 (262) B= 237 (262) C= 252 (262) D= 201 (262) E= 268 (262)	
Administración concomitante calendario rutina	DTPw-HBV /Hib/Polio I,II,III inact, Pneumococo 7V		
Eficacia durante 1er año * frente a GEG	98,0% IC 95% (88.3-100)		100% IC 95% (13-100)
Eficacia durante 1er año * frente a TGE	74,0% IC 95% (66,8-79,9)	A= 68,0% IC 95% (31.1-86.4) B= 74,3% IC 95% (37.9-91.0) C= 57,6% IC 95% (11.8-80.9) D= 74,0% IC 95% (40.3-90.3) E= 43,4% IC 95% (-1.7-69.2)	72,5% IC 95% (50.6-...)
1er Periodo de seguimiento: ¿existió variedad serotípica?			NO 74 casos (16 vacunados y 58 placebo) 66 G1 / 3G3 / 1 G9 / 4 no tipables
N G1 1er año * (Eficacia frente TGE/frente GES producidas por G1)	358 casos (72 vacunado y 286 placebo) TGE: 74.9 IC 95% (67,3-80,9)		66G1 (13 vacunado y 53 placebo)
N G9 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GES producidas por G9)	4 casos (1 vacunado y 3 placebo) TGE: 65.4 IC 95% (<0-99,3)		1G9 (1 placebo)
N No G1, No G9 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GES producidas por No G1, No G9)			
N G3 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GES producidas por G3)	7 casos (1 vacunado y 6 placebo) TGE: 82.7 IC 95% (-42,6-99,6)		3 G3 (2 vacunado y 1 placebo)
N G2 1er año * (Eficacia frente a TGE/frente GES producidas por G2)	23 casos (6 vacunado y 17 placebo) TGE: 63.4 IC 95% (2,6-88,2)		
N G4 1er año * (Eficacia frente a frente a TGE/frente GES producidas por G4)	9 casos (3 vacunado y 6 placebo) TGE: 48.1 IC 95% (<0-91,6)		
Eficacia frente a GES producidas por G3/G4/G9			
Eficacia frente a GEL (&)			
Eficacia frente a GEM (&)			
Eficacia frente a GEG (&)			
Eficacia frente a TGE (&)	60.0 IC 95% (51,5-67,1)		
Durante 2º año** ¿existió variedad serotípica?	No hay datos		
Eficacia durante 2º año** frente TGE/frente GEG	TGE: 62.6 IC 95% (44,3-75,4) GES: 88.0 IC 95% (49,4-98,7)		

## Tabla de Abreviaturas correspondiente a la Tabla 10. RotaTeq. Estudios de eficacia.

\*=Periodo de seguimiento comprendido entre la segunda semana después **3ª dosis** hasta fin 1ª temporada epidémica.

\*\*=Periodo de seguimiento comprendido entre el fin de la 1ª temporada epidémica hasta el fin de la 2ª temporada.

**N**= Número de casos de cada serotipo.

**(&)**= Periodo de seguimiento comprendido entre la administración de la 1ª dosis y la finalización de la 1ª temporada.

**(TGE)** =Todas las gastroenteritis independientemente de la gravedad, incluye por tanto la gastroenteritis leve, moderada y grave.

**(GEL)** = Gastroenteritis leve (Escala Vesikari <7)

**(GEM)** = Gastroenteritis moderada (Escala Vesikari 7-10)

**(GEG)** = Gastroenteritis grave (Escala Vesikari ≥11).

**GEG** <sup>(1)</sup> en el estudio 023 se empleó otra definición de caso de gastroenteritis grave, definiéndose cómo episodio de diarrea que puede estar acompañado de vómitos o no y que requiere de hospitalización o asistencia sanitaria especializada en clínicas, hospitales o con rehidratación oral o intravenosa.

<sup>(2)</sup> N° Vacunados (placebo) que participaron en el estudio de seguridad

<sup>(3)</sup> N° Vacunados (placebo) que participaron en el estudio de eficacia. En el estudio de eficacia sólo participaron una cohorte de niños de Finlandia y de los Estados Unidos.

**Nota** <sub>1</sub> En los estudios **002 y 003** también se valoró la eficacia de la vacuna, sin embargo no disponemos de los datos de eficacia.

Tabla 11. Análisis concluyente de la eficacia de las dos vacunas

Vacuna	Rotarix	RotaTeq (α)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a GEG (sin tener en cuenta el serotipo)	<b>SI</b> 84,7% IC 95% (71,7-92,4)	<b>SI</b> 98,0% IC 95% (88,3-100)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a TGE (sin tener en cuenta el serotipo)	<b>DUDAS</b> 55,7 IC 95% (25,3-74,5) y 70,0 IC 95% (45,7-84,4)	<b>SI(*)</b> 74,0% IC 95% (66,8-79,9)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 2º año**frente a GEG (sin tener en cuenta el serotipo)	<b>DUDAS</b> 78,1 IC 95% (-91,1-98,2)	<b>SI</b> GES: 88.0 IC 95% (49,4-98,7)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 2º año ** frente a TGE (sin tener en cuenta el serotipo)	<b>DUDAS</b> 16,1 IC 95% (-106-62,6)	<b>SI(*)</b> TGE: 62.6 IC 95% (44,3-75,4)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a serotipo G1	<b>GEG: SI</b> 90.8 IC 95% (70,5-98,2) <b>TGE: SI</b> 76,4 IC 95% (44,9-91,3) y 79,6 IC 95% (49,9-93,1)	<b>GEG: NO DATOS</b> <b>TGE: SI</b> 74.9 IC 95% (67,3-80,9)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a serotipo G2	<b>GEG: DUDAS</b> 45,4 IC 95% (-81,5-85,6) <b>TGE: NO DATOS</b>	<b>GEG: NO DATOS</b> <b>TGE: DUDAS</b> 63.4 IC 95% (2,6-88,2)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a serotipo G3	<b>GEG: DUDAS</b> 87,7 IC 95% (8,3-99,7) <b>TGE: NO DATOS</b>	<b>GEG: NO DATOS</b> <b>TGE: DUDAS</b> 82.7 IC 95% (-42,6-99,6)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a serotipo G4	<b>GEG: NO DATOS</b> <b>TGE: NO DATOS</b>	<b>GEG: NO DATOS</b> <b>TGE: DUDAS</b> 48.1 IC 95% (<0-91,6)
Eficacia <u>Demostrada</u> durante 1er año * frente a serotipo G9	<b>GEG: DUDAS</b> 54,4 IC 95% (-28,5-85,8) y 77,4 IC 95% (17,8-95,9) <b>TGE: DUDAS</b> 7,9 IC 95% (-105-58,8) y 54,3 IC 95% (-19,0-84,3)	<b>GEG: NO DATOS</b> <b>TGE: DUDAS</b> 65.4 IC 95% (<0-99,3)

Tabla de Abreviaturas correspondiente a la Tabla 11. Análisis concluyente de la eficacia de las dos vacunas.

(α)=La potencia que ha sido presentada para ser comercializada es menor a la potencia empleada en el estudio clínico REST 006 en el que están basados casi todos los resultados de eficacia serotípica.

\*=Periodo de seguimiento comprendido entre la segunda semana después 2ª o 3ª dosis (según vacuna) hasta fin 1ª temporada epidémica.

\*\*=Periodo de seguimiento comprendido entre el fin de la 1ª temporada epidémica hasta el fin de la 2ª temporada.

(TGE) =Todas las gastroenteritis independientemente de la gravedad, incluye por tanto la gastroenteritis leve, moderada y grave.

(GEG) = Gastroenteritis grave (Escala Vesikari ≥11).

**SI** = La eficacia ha sido claramente demostrada.

**DUDAS** = Existen dudas de la eficacia de la vacuna. La eficacia ha sido escasamente demostrada.

**SI (\*)**= El resultado de eficacia global frente a TGE es aceptable, sin embargo se debe tener en cuenta que la mayoría de los casos aislados fueron del serotipo G1.

**NO DATOS** = No existen datos; por **no ser objetivo** del estudio o por **no poder analizar** los resultados (debido a un insuficiente número de datos).

### **6.3. SITUACIÓN EN OTROS PAÍSES**

Con respecto a Rotarix, además de la autorización europea, se han obtenido otras 33 licencias en todo el mundo (16 de ellas en países Latinoamericanos incluyendo Brasil; Filipinas y Singapur son los primeros países asiáticos donde se ha autorizado). Recientemente, Brasil, Panamá y Venezuela han incluido la vacuna frente a rotavirus en sus calendarios de vacunación nacionales al igual que hizo Méjico en el año 2005.

Se ha presentado solicitud de aprobación de Rotarix en 75 países adicionales. Rotarix no está aprobada aún en los Estados Unidos, si bien GlaxoSmithKline se encuentra en trámites de autorización con la FDA a este respecto (74,75).

Con respecto a RotaTeq, además de la de la autorización europea, ha sido autorizada su comercialización en los Estados Unidos por la American Food and Drug Administration (FDA) (76) Asimismo la compañía ha presentado en más de 50 países del mundo las correspondientes solicitudes de licencia (77).

### **7. UTILIZACIÓN DE LA VACUNA EN SALUD PÚBLICA EN OTROS PAÍSES Y ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD**

Las expectativas abiertas por las nuevas vacunas contra la infección por rotavirus son grandes, ello ha motivado la realización de estudios coste-efectividad para su evaluación. Actualmente, se están llevando estudios de gran escala tanto con la vacuna Rotateq como con Rotarix (78). La introducción de la vacuna en el calendario infantil además de ir apoyada en la carga que genera la enfermedad y en el coste de la vacuna, es prioritaria la realización de estudios económicos para evaluar el coste-efectividad de un programa de vacunación de rotavirus.

La estimación del impacto económico del programa de inmunización nacional de rotavirus con la vacuna Rotashield (RRV-TV) en EE.UU (79) tuvo en cuenta la carga de enfermedad, coste, cobertura vacunal, eficacia y el precio obtenido de fuentes publicadas y otras no publicadas, utilizando como medidas principales el coste total, los episodios prevenibles, y el incremental coste-eficacia. El programa de inmunización universal podría prevenir 1,08 millones de casos de diarrea, evitando 34.000 hospitalizaciones, 95.000 visitas de urgencia y 227.000 visitas de médicos generales, en los primeros 5 años de vida. Considerando el precio de 9 dólares por dosis, el programa podría ser coste-efectividad positivo desde el punto de vista del gasto del sistema de salud.

Sin embargo, la disponibilidad de toda la información necesaria para estos estudios coste-efectividad no es fácil, de hecho, en Europa, sólo se puede hacer una valoración económica de los costes de tratamiento y ello para todas las gastroenteritis. En un hospital pediátrico en Londres, se estimaron los costes por rotavirus en alrededor de 120.000 euros por año (80), sin embargo, al no estar claramente definida la población cubierta por el hospital, no se puede estimar el coste global ni el coste-beneficio de una vacuna efectiva.

Djuretic et al, en 1996, encontró una tasa de admisión de 582-669/100.000 niños entre 0 y 4 años, para todas las infecciones intestinales (CIE:001-009), utilizando unidades de coste de 655 libras/día (850 euros), para un ala pediátrica, o lo que es lo mismo un coste de 13 millones de libras (17 millones de euros) por año.

Siempre referido a todas las infecciones intestinales (001-009, y 558), y utilizando el modelo combinado de informes de laboratorio y admisión hospitalaria se estima por encima de 100.000 admisiones/año en la Unión Europea (81), por lo que asumiendo que tuvieran el mismo coste que en Inglaterra, arrojaría un coste hospitalario de 90 millones de euros.

La valoración del posible beneficio económico de la vacuna en Finlandia, ha sugerido un coste de 27 a 36 dólares (23-30 euros), dependiendo de la incidencia de la enfermedad, sin embargo, otros datos y costes usados en el modelo, no están especificados (82).

En el año 2004, se realizó un estudio coste-efectividad de la vacuna del rotavirus en Khan Hoa, provincia de Vietnam. El análisis se llevó a cabo desde 2 perspectivas: la sanitaria, que incluye los costes médicos directos, y la social, que incluye otros costes que afectan indirectamente al individuos (ej.: días de trabajo perdidos). Se compararon los costes de la intervención sanitaria (vacunación) con los costes de la no intervención. Se tuvieron en cuenta los costes derivados de la enfermedad, tanto los derivados de la atención médica como del ingreso en el hospital así como la estimación de la efectividad y el coste de la vacunación. Además, también se tuvo en cuenta la estacionalidad de la enfermedad y del programa de vacunación, ya que la vacuna puede no ser efectiva si se administra después del periodo de mayor susceptibilidad a la infección. El análisis coste-efectividad se realizó midiendo el ratio coste-efectividad expresado en DALYs que incluyen 2 componentes: años de vida perdidos por muerte prematura y años de vida con discapacidad.

Los costes médicos directos fueron de \$3,1 millones/año (o \$1,91/niño/año) y \$685.000/año (o \$0,42/niño/año) en costes no médicos directos y \$1,5 millones en costes indirectos. Desde una perspectiva social, se estimó que los costes del tratamiento de la enfermedad por rotavirus son de \$5,3 millones al año.

Desde la perspectiva del Sistema de Salud, la vacunación universal de los niños a un coste menor o igual a \$7,26/dosis de vacuna sería coste-efectiva como intervención de salud pública, de acuerdo con el estándar del banco Mundial de coste-efectividad para los países de bajos ingresos (\$140/discapacidad-ajustado por año de vida) (83).

Otro estudio realizado en Asia, estima que 171.000 niños morirán en Asia como consecuencia de la infección por rotavirus, 1,9 millones serán hospitalizados y 13,5 millones necesitarán asistencia médica. Todo ellos generan un coste sanitario de \$191 millones. Mediante un programa de inmunización, se podrían evitar 109.000 muertes, 1,4 millones de hospitalizaciones y 7,7 millones de vistas médicas, reduciéndose el gasto sanitario a \$139 millones, dirigidos a niños menores de 5 años. La conclusión que destacan es que la vacuna de rotavirus sería coste-efectiva dependiendo del nivel de ingresos de un país, del precio de la vacuna y de los estándares utilizados de coste-efectividad. Por lo tanto, la decisión de incluir la vacuna no debería depender solamente del ahorro que ésta genere, sino también de la morbilidad y mortalidad asociada a rotavirus que se puede prevenir, sobre todo en los países con bajos ingresos que es donde la enfermedad tiene una carga mayor (84).

En el estudio realizado por el Centro Nacional de Epidemiología, en 1999, sobre rotavirus en España (63) se utilizó la proporción de ingresos por gastroenteritis atribuible a rotavirus en el modelo para todo el país, se calcularon 4.239 ingresos en el año 1994 atribuibles a rotavirus. Para calcular el coste hospitalario, se utilizó la cifra de 60.750 pesetas por cama y día en el año 1994, ascendiendo el coste relacionado con estos ingresos a 2.100.000.000 pesetas. Asumiendo que la vacuna se administra en tres dosis, sobre una población diana de niños menores de 5 años de edad, se estimó una protección potencial del 90,2% para este grupo de población; utilizando una cobertura vacunal del 95% en esta población y una eficacia vacunal del 70-90%, se estimó que la vacuna podría prevenir entre el 43% y el 77% de los cuadros moderados y graves de la enfermedad. No se consideró la mortalidad en estos cálculos ya que la infección por rotavirus no se asocia con mortalidad en nuestro medio

Los beneficios económicos derivados de la instauración de un programa de inmunización, se calcularon sobre la base de 400.000 nacidos vivos, con una cobertura esperada del 95%, con tres dosis de vacuna, se necesitarían al menos 1.140.000 dosis de vacuna al año. La parte importante del coste, sería el propio coste de la vacuna. Si estimamos que las cifras esperadas de reducción

de costes hospitalarios son del 77%, para que el coste-efectividad de la vacunación fuese positivo, el precio de una dosis de vacuna debería ser menor de 1.400 pesetas y cuando la reducción es del 43%, el coste de una dosis de vacuna debería ser menor de 750 pesetas.

## **8. ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA DE LA VACUNACIÓN DE ROTAVIRUS EN NUESTRO PAÍS Y RECOMENDACIÓN**

La tasa de mortalidad asociada a la infección de rotavirus como causa primaria es inexistente en nuestro entorno. Nuestro objetivo con la vacunación sería por tanto la disminución del número de hospitalizaciones por gastroenteritis grave y la disminución de la incidencia del número de casos de gastroenteritis moderada o ligera que son las que se producen con mayor frecuencia. Los datos aportados demuestran que las dos vacunas son menos eficaces contra la gastroenteritis por rotavirus moderada o ligera que contra las graves.

Basándonos en estas premisas, es importante señalar que debido a la gran variabilidad de los serotipos que pueden infectar al ser humano, cabe la posibilidad de que los serotipos vacunales desaparezcan de la circulación pero que sin embargo, recirculen otros distintos y como resultado la incidencia no se vea disminuida y se modifique la virulencia.

En un estudio llevado a cabo en Italia por Cascio et al. (85) observaron que determinadas cepas se relacionaban con gastroenteritis más graves. Estos autores concluyeron que este hecho se debía a la reciente introducción de esas cepas en el país. Por lo tanto, debemos tener en cuenta que la recirculación de nuevas cepas en determinadas regiones puede incrementar la severidad de los cuadros de gastroenteritis.

La posibilidad de que la vacuna seleccionada pueda ser utilizada a nivel hospitalario en el caso de que se produzcan brotes de infección nosocomial (debido a la rápida y eficaz transmisión del virus) podría ser de utilidad para frenar dicho brote. Sin embargo, existen pocos datos del empleo de estas vacunas en neonatos que serían los principales beneficiados por vacuna en dichos brotes. Harían falta, por tanto, más ensayos clínicos en este grupo determinado de niños. Por otra parte, los ensayos de la vacuna han sido realizados en niños de 6 y 14 semanas (en el caso de Rotarix) y en niños de 6 y 12 semanas (en el caso de Rota-Teq), por lo tanto el uso de estas vacunas en el ámbito hospitalario se limitaría a dichas edades, teniendo en cuenta además, que la vacuna no está indicada en niños inmunodeprimidos.

En la mayoría de los casos de inmunidad homotípica desarrollada tras la primera infección por un virus salvaje, sucesivas reinfecciones con rotavirus (incluso por el mismo serotipo) incrementan la carga de la respuesta inmune específica de protección heterotípica. Pero esta característica no se ha podido demostrar con ninguna de las dos vacunas, puesto que los casos de rotavirus han sido mayoritariamente producidos por uno o dos serotipos. Consecuentemente no se ha podido demostrar que las vacunas provean de una protección cruzada.

Es importante destacar que las cepas G2 en Europa han sido aisladas con una incidencia que varía de 0,3-20%, más concretamente la prevalencia de los serotipos G2P4 se sitúa entre un 0,9-14,5%. No se ha demostrado gran eficacia por parte de ninguna de las dos vacunas contra dicho serotipo.

Finalmente, debemos tener en cuenta que en las fichas técnicas figura que se ha demostrado eficacia frente a los serotipos G1P[8], G3P[8] y G9P[8] en el caso de Rotarix y frente a los serotipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4[P8] y G9P[8] en el caso de RotaTeq. Sin embargo, debido a la reducida presencia de variedad serotípica entre los casos aportados por los ensayos clínicos de ambas vacunas, no se puede evidenciar la eficacia ni de Rotarix, ni de RotaTeq frente a un serotipo distinto a G1P[8] (Ver Tabla 10 Análisis concluyente de la eficacia de las dos vacunas).

Ante todo lo expuesto se propone la siguiente **recomendación**:

**No introducir la vacunación frente a rotavirus en el calendario de vacunación establecido por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.**

No existiendo grupos de riesgo en los que selectivamente recomendar la vacunación y no habiendo recomendación de introducir la vacuna en el calendario de vacunación, se considera que la no financiación de esta vacuna por el Sistema de Salud estaría en concordancia con la recomendación establecida.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, eds. *Field's Virology*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996; 1657-1708.
2. Glass RI, Bresee JS, Parashar U, Turcios R, Fischer T, Jiang B, Widdowson ma, Gentsch J. *Archives de Pédiatrie* 2005, june; volume 12, issue 6: 844-847
3. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5):565-572.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Respiratory and Enteric Viruses Branch. Rotavirus. Fact sheet. Centers for Disease Control and Prevention. 2006.
5. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1 Suppl):S12-S21.
6. Sánchez-Fauquier A. Actualización en Vacunas 2006 Eds. De Juanes J.R. Págs. 133-149.
7. Iturriza-Gomara M, Desselberger U, Gray J. Molecular epidemiology of rotaviruses: genetic mechanisms associated with diversity. In: Desselberger U, Gray J, eds. *Viral Gastroenteritis*. Amsterdam: Elsevier Science; 2003:317–344.
8. Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U, Gray J. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol*. 2001;75:3696 –3705.
9. Sánchez-Fauquier A, Román E, Colomina J, Glass RI, Jiang B. First Detection of group C Rotavirus in children with acute diarrhea in Spain: *Arch Virol*. 2003 148(2):399-404.
10. 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.
11. Desselberger U, Wolleswinkel J, Mrukowicz J, Rodrigo Cs, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:S30–S41.
12. Sánchez-Fauquier A., Wilhelmi I; Colomina J, Cubero E, Román E. Diversity of group A Rotavirus types circulating over a four year period in Madrid (Spain). *J Clinical Microbiol* 2004; 42:1609-13.
13. Rao GG. Control of outbreaks of viral diarrhoea in hospitals-a practical approach. *J Hosp Infect* 1995; 30(1):1-6.
14. Heymann D. *Control of Communicable Diseases Manual*. American Public Health Association, editor. *Control of Communicable Diseases Manual* [18], 224-226. 2004.
15. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999; 103(1):E3.

16. Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fler A, van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(10):901-904.
17. Maille L, Beby-Defaux A, Bourgoin A, Koulmann L, Eucher V, Cardona J et al. [Nosocomial infections due to rotavirus and respiratory syncytial virus in pediatric wards: a 2-year study]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000; 58(5):601-606.
18. Vipond IB. The role of viruses in gastrointestinal disease in the home. *J Infect* 2001; 43(1):38-40.
19. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335:1022-1028.
20. Velazquez FR, Calva JJ, Guerrero ML, et al. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:54-61.
21. Farthing MJG. Acute diarrhea: Pathophysiology. En: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. *Diarrheal disease*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 38: 55-73.
22. Lynch M, Lee B, Azimi P, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis*. 2001;33:932-938.
23. Hongou K, Konishi T, Yagi S, et al. Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. *Pediatr Neurol*. 1998;18:354-357.
24. Nigrovic LE, Lumeng C, Landrigan C, Chiang VW. Rotavirus cerebellitis? *Clin Infect Dis*. 2002;34:13.
25. Makino M, Tanabe Y, Shinozaki K, et al. Haemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection. *Acta Paediatr* .1996;85:632-634.
26. Steele AD, Williams MM, Bos P, Peenze I. Comparison of two rapid Enzyme Immunoassays with Standard Enzyme Immunoassay and Latex Agglutination for the detection of human rotavirus in stools. *J Diarrhoeal Dis Res* 1994; 12: 117-120.
27. Santosham M. Status of oral rehydration therapy after 25 years of experience. En: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. *Diarrheal disease*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 38: 91-108.
28. Sattar SA, Jacobsen H, Rahman H et al. Interruption of rotavirus spread through chemical disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:751-756.
29. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):304-306.
30. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;1-9.
31. Kosek M BCGR. The magnitude of the global burden of diarrheal disease from studies published 1992-2000. World Health Organization, editor. *Bulletin of the World Health Organization* 81[2003], 197-204. 2006.

32. Ferreccio C, Prado V, Ojeda A, Cayyazo M, Abrego P, Guers L et al. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic Shigella infections in children in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1991; 134(6):614-627.
33. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(6):586-593.
34. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(2):170-176.
35. Ruuska T, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(5):500-507.
36. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350(9086):1205-1209.
37. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(426):24-30.
38. Ehlken B, Laubereau B, Karmaus W, Petersen G, Rohwedder A, Forster J. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr* 2002; 91(7):769-775.
39. Fruhwirth M, Heininger U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schuler I et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):784-791.
40. Fruhwirth M, Karmaus W, Moll-Schuler I, Brosi S, Mutz I. A prospective evaluation of community acquired gastroenteritis in paediatric practices: impact and disease burden of rotavirus infection. *Arch Dis Child* 2001; 84(5):393-397.
41. Laubereau B, Gateau S, Ehlken B, Huber K, Rohwedder A, Gervais A et al. [Rotavirus gastroenteritis in infants and children. Results of a prospective study in the area of Geneva and Basel 1997/1998 (RoMoS). RoMoS Study Group]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(47):1822-1830.
42. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3):280-288.
43. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Bartelds AI, van Duynhoven YT. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1):82-91.
44. LeBaron CW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM. Annual rotavirus epidemic patterns in North America. Results of a 5-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico, and the United States. *Rotavirus Study Group. JAMA* 1990; 264(8):983-988.

45. Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(12):1099-1105.
46. Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002; 50(1):13-17.
47. Grillner L, Broberger U, Chrystie I, Ransjo U. Rotavirus infections in newborns: an epidemiological and clinical study. *Scand J Infect Dis* 1985; 17(4):349-355.
48. Tufvesson B, Polberger S, Svanberg L, Sveger T. A prospective study of rotavirus infections in neonatal and maternity wards. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75(2):211-215.
49. Hjelt K, Grauballe PC, Henriksen L, Krasilnikoff PA. Rotavirus infections among the staff of a general paediatric department. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74(4):617-618.
50. Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, Olding-Stenkvis E, Ekwall E, Molby R. Aetiology and epidemiology of acute gastro-enteritis in Swedish children. *J Infect* 1986; 13(1):73-89.
51. Ibáñez R. Enteritis por rotavirus en adultos. Congreso IV SEIMC. 1990.
52. Languépin J, Doit C, Cezard JP, Bingen E, Navarro J. [Pediatric nosocomial diarrhea]. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48(8):764-769.
53. Lizioli A, Privitera G, Alliata E, Antonietta Banfi EM, Boselli L, Panceri ML et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003; 54(2):141-148.
54. McLaws ML, Gold J, King K, Irwig LM, Berry G. The prevalence of nosocomial and community-acquired infections in Australian hospitals. *Med J Aust* 1988; 149(11-12):582-590.
55. Urrea M, Iriondo M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. *Am J Infect Control* 2003; 31(8):505-507.
56. Hjelt K. [Nosocomial virus infections in pediatric departments. Rotavirus and respiratory syncytial virus]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153(30):2102-2104.
57. Chimura Y, Annaka M, Shibasaki S, Adachi K, Shinkai T, Sadamasu K et al. [An epidemic of rotavirus infection in a nursing home for the elderly in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi* 2002; 76(6):450-454.
58. Edmonson LM, Ebbert JO, Evans JM. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population. *J Am Med Dir Assoc* 2000; 1(4):175-179.
59. Stelzmueller I, Dunst KM, Hengster P, Wykypiel H, Steurer W, Wiesmayr S et al. A cluster of rotavirus enteritis in adult transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18(4):470-474.
60. Calderon S. Incidencia de diarreas en una cohorte de niños en la ciudad de Sevilla. *An.Esp.Pediatr.* 32, 114-118. 1990.
61. Velasco AC, Mateos ML, Mas G, Pedraza A, Diez M, Gutierrez A. Three-year prospective study of intestinal pathogens in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 1984; 20(2):290-292.

62. Wilhelmi I, Mier C, Roman E, Colomina J, Prat J, Sanchez-Fauquier A. [The molecular epidemiology of the rotavirus in Spanish children. The Rotavirus Study Group (GER)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17(10):509-514.
63. Visser LE, Cano PR, Gay NJ, Martinez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(426):72-76.
64. Rodriguez CJ, Penalver B, Curros Novo MC, Pavon BP, Alonso AC, Fraga JM. [Rotavirus: clinical and epidemiological study in hospitalized children under two years of age]. *An Esp Pediatr* 1996; 45(5):499-504.
65. Cilla G, Perez-Trallero GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for rotavirus gastroenteritis in Gipuzkoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(6):834-835.
66. Cilla G, Perez-Trallero E, Lopez-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect* 2000; 125(3):677-683.
67. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, modificación clínica. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1994.
68. Pizarro A PI. Situación actual del tétanos y tos ferina. *Boletín Epidemiológico Semanal* 6, 300-303. 1998.
69. Buesa J, de Souza CO, Asensi M, Martinez C, Prat J, Gil MT. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over a 3-year period in Valencia, Spain. *EurJEpidemiol.* 2000;16:501–506.
70. Cilla G, Perez-Trallero E, Lopez-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect.* 2000;125: 677– 683.
71. Gleizes O; Desselberger U; Tatochenko V; Rodrigo C; Salman N; Mezner Z; Giaquinto C; Grimprel E, Smart Pharma Consulting, Paris, France. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect DisJ.*2006; 25: S12-21.
72. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael II, Velásquez R. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
73. Vesikari T, Matson D, Dennehy P. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
74. Rotarix: First Vaccine Against Rotavirus Available in Europe. Pharmalive LONDON and RIXENSART, Belgium, Feb. 27, 2006.  
<http://pharmalive.com/news/index.cfm?articleID=318679&categoryid=9&newsletter=1>
75. Rotarix: First vaccine against rotavirus available in Europe Belgium\_GSK Reports. Issued Monday 27 February 2006, London UK and Rixensart  
<http://www.gsk.com/ControllerServlet?appId=4&pagId=402&newsid=748>
76. FDA approves Merck's rotavirus vaccine RotaTeq for infants. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Feb 6, 2006,09:27  
<http://www.fda.gov/cber/products/rotamer020306.htm>

77. FDA Vaccines Advisory Committee Unanimously Agrees that Clinical Data from 70,000-Infant Phase III Trials Support the Efficacy and Safety of ROTATEQ®, Merck's Investigational Vaccine for Rotavirus Gastroenteritis. Dec. 14, 2005 Merck & Co. Reports [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/research\\_and\\_development/2005\\_1214.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/research_and_development/2005_1214.html)
78. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1 Suppl):S42-S47.
79. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998; 279(17):1371-1376.
80. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 1:S12-S18.
81. Djuretic T, Ramsay M, Gay N, Wall P, Ryan M, Fleming D. An estimate of the proportion of diarrhoeal disease episodes seen by general practitioners attributable to rotavirus in children under 5 y of age in England and Wales. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(426):38-41.
82. Vesikari T. Clinical trials of live oral rotavirus vaccines: the Finnish experience. *Vaccine* 1993; 11(2):255-261.
83. Fischer TK, Anh DD, Antil L, Cat ND, Kilgore PE, Thiem VD et al. Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J Infect Dis* 2005; 192(10):1720-1726.
84. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005; 192 Suppl 1:S133-S145.
85. Cascio A, Vizzi E, Alaimo C, Arista S. Rotavirus Gastroenteritis in Italian Children: Can Severity of Symptoms Be Related to the Infecting Virus? *Clin Infect Dis* 2001; 32:1126-32.