

## Impacto de la vacunación contra el rotavirus en México y América Latina: Realidades y nuevas perspectivas

Impact of rotavirus vaccination in Mexico and Latin  
America: realities and new perspectives

Luis Xochihua Díaz,\* Eusebio Angulo Castellanos,<sup>‡</sup> Ismael Francisco Herrera Benavente,<sup>§</sup>  
Antonio Luévanos Velázquez,<sup>||</sup> Mercedes Macías Parra,<sup>¶</sup> Abiel Mascareñas de los Santos,<sup>\*\*</sup>  
Sarbelio Moreno Espinosa,<sup>††</sup> Federico Javier Ortiz Ibarra,<sup>§§</sup> Brandon Ortiz Casas,<sup>¶¶</sup>  
Enrique Rodríguez Barragán,<sup>\*\*\*</sup> Napoleón González Saldaña<sup>†††</sup>

\* Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), Sub-Director Médico, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

<sup>‡</sup> Jefe del Departamento de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde Guadalajara, Jalisco.

<sup>§</sup> Jefe del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina UASLP, San Luis Potosí.

<sup>||</sup> Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde Guadalajara, Jalisco.

<sup>¶</sup> Directora Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>\*\*</sup> Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE, Infectólogo Pediatra Hospital Zambrano, Monterrey, Nuevo León.

<sup>††</sup> Director de Enseñanza y Desarrollo Académico, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Secretaría de Salud.

<sup>§§</sup> Asesor Académico AMIP, Hospital Ángeles Pedregal, CDMX.

<sup>¶¶</sup> Ingeniero en Biotecnología, Estudiante de Maestría en Nanomedicina, Universidad de Oxford Reino Unido de la Gran Bretaña.

<sup>\*\*\*</sup> Vicepresidente de la AMIP, Director Médico, Hospital Ángeles Ciudad Juárez, Chihuahua.

<sup>†††</sup> Jefe del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

### RESUMEN

Las infecciones causadas por el rotavirus están consideradas dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de dos años, adultos mayores de 65 años y huéspedes inmunocomprometidos. El objetivo del presente consenso es analizar y discutir el impacto de la vacunación sobre la carga de la enfermedad por rotavirus en México y América Latina. **Métodos:** Mediante el modelo de consenso académico, analizamos y discutimos la bibliografía científica disponible de los cambios epidemiológicos y algunos tópicos considerados controversiales. Seguimos la recomendación de la guía «Lineamientos para la elaboración de consensos» y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation). Integramos equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras, infectólogos y microbiólogos clínicos y con entrenamiento en técnicas moleculares, se realizó una búsqueda selectiva en la que se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *rotavirus, rotavirus vaccine, epidemiology, compliance vaccine*, entre otras, se eligieron principalmente aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2013 a mayo de 2019. Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los buscadores PubMed, Google Scholar,

### ABSTRACT

Rotavirus infections are considered the principal cause of morbidity and mortality in infants under two years, adults over 65 and immunocompromised hosts. The objective of this consensus was to analyze and discuss the vaccination impact on the burden of rotavirus disease in Mexico and Latin America. **Methods:** Using an academic consensus model, we analyzed and discussed the available scientific literature related to the rotavirus epidemiological changes and several controversial topics. We followed the recommendations of the «Guidelines for planning consensus» and the recommendations and useful criteria for the critical reading of the European initiative «AGREE» (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation). We integrate mixed and representative teams conformed by pediatrics infection disease and clinical microbiologists with molecular techniques training, and conducted a selective search to obtain the used studies and manuscripts for this review. The identification of the articles was carried out using the following keywords: *rotavirus, rotavirus vaccine, epidemiology, exchangeable vaccine*, among others. The chosen keywords were among the period from January 2013 to May 2018. The selected articles were written in English and Spanish and were obtained using the PubMed, Google Scholar, EMBASE and Cochrane search engines. **Results:** We raised a total of seven relevant issues. The representative teams analyzed the concerns and built recommendations based on the critical review of the selected articles.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

EMBASE y Cochrane. **Resultados:** Se planteó un total de seis temas relevantes, a los que se les realizó un análisis bajo consenso académico y se establecieron recomendaciones sobre los resultados observados de la revisión crítica de los artículos seleccionados.

**Palabras clave:** Vacunas, rotavirus, epidemiología, seguridad y eficacia, adherencia al esquema vacunal.

**Keywords:** Vaccines, rotavirus, epidemiology, safety and efficacy, adherence to the vaccine scheme.

## INTRODUCCIÓN

Las revisiones críticas de la literatura, consensos académicos, actualizaciones y/o elaboración de Guías de Práctica Clínica son tareas primordiales de las sociedades científicas y grupos profesionales de la salud, que se realizan con la finalidad de generar acuerdos académicos bien sustentados para la mejor toma de decisiones.

Las infecciones causadas por el rotavirus siguen siendo consideradas dentro de las principales causas de morbilidad en niños menores de dos años, a pesar de ser una enfermedad prevenible por vacunación, lo que representa un reto a la salud pública de todo el mundo y, en especial, para México y América Latina.

El presente consenso surge como parte de los compromisos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad pediátrica mexicana y latinoamericana, conjuntando el esfuerzo de sus agremiados representantes de diversas instituciones de salud de nuestro país, con la finalidad de establecer respuestas y recomendaciones a interrogantes y controversias de actualidad en la infectología pediátrica. Se analiza y discute el impacto de la vacunación contra rotavirus en la epidemiología, carga de la enfermedad, su eficacia y seguridad, así como las perspectivas futuras a nivel mundial con un mayor enfoque en México y América Latina.

## METODOLOGÍA

Se utilizó el modelo de consenso académico, que consistió en el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible, y cuando fue necesario, se complementó con la opinión de expertos en el tema, en especial en los tópicos considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se consideró insuficiente.

Para el desarrollo del presente consenso, se siguió la recomendación de la guía «Lineamientos para la elaboración de consensos»<sup>1</sup> y las recomendaciones

y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).<sup>2</sup>

Para la conformación del grupo participante, se integraron equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras infectólogos miembros de la AMIP y representantes de las diversas instituciones de Salud del país, microbiólogos clínicos y con entrenamiento en técnicas moleculares, y un Ingeniero en biotecnología con estudios en la maestría de ciencias en nanomedicina (*Figura 1*). Se nombraron tres coordinadores del proyecto, los coordinadores de grupo realizaron una búsqueda selectiva previa de artículos del tema.

Para la reunión presencial, se integraron dos equipos mixtos y representativos de las áreas ya mencionadas, se complementó la búsqueda selectiva del material bibliográfico donde se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *rotavirus, vaccine, epidemiology, safety and efficacy in vaccine, compliance vaccine*, entre otras.

Para la elección de los artículos se dio prioridad a aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2013 a agosto de 2019, se incluyeron artículos originales y revisiones relacionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas ascendentes y descendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se utilizaron artículos de importancia, más antiguos para marco de referencia o por ser la información más sólida disponible sobre el tema. Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los buscadores PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane, así como de las bases bibliográficas científicas de la Escuela de Medicina de Harvard y de la Universidad de Oxford.

En conjunto con el grupo de expertos participantes en la reunión presencial, se seleccionaron seis aspectos relevantes y/o controvertidos para la inte-



**Figura 1: Colaboradores de izquierda a derecha.** IBT. Brandon Ortiz Casas, Dr. F Javier Ortiz Ibarra, Dr. F Ismael Herrera Benavente, Dr. Enrique Rodríguez Barragán, Dr. Napoleón González Saldaña, Dra. Mercedes Macías Parra, Dr. Antonio Luévanos Velázquez, Dr. Luis Xóchihua Díaz, Dr. Abiel H Mascareñas de los Santos, Dr. Sarbelio Moreno Espinosa, Dr. Eusebio Angulo Castellanos

gración crítica y sistemática de las recomendaciones basadas en esta revisión y sesiones de trabajo.

Durante la primera reunión de tipo presencial, se definió el alcance de los temas a analizar. En esta misma reunión, se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir en las conclusiones del consenso. Se formaron dos mesas de trabajo.

La segunda fase se realizó a distancia entre los grupos participantes y los coordinadores del consenso; terminada la fase de revisión crítica de la literatura, con los resultados y conclusiones obtenidas por cada grupo, se seleccionaron para análisis e inclusión un total de 66 artículos, los coordinadores del consenso redactaron el primer manuscrito, que posteriormente fue revisado por la totalidad del grupo. La validación del manuscrito fue llevada a cabo por un experto del tema, quien efectuó una revisión independiente; sus observaciones y recomendaciones formaron parte de la reformulación necesaria y se

integraron al documento final. Las conclusiones y recomendaciones se presentan con sus niveles de evidencia, grado de recomendación, así como su propuesta de aplicabilidad en la práctica clínica. Las [Tablas 1 y 2](#) nos muestran las escalas de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC), elaboradas por la *Public Health Agency of Canada* (PHAC), para desarrollar guías de práctica clínica que respalden las acciones de salud preventiva y seleccionadas para la evaluación de los grados de recomendación para las recomendaciones emitidas y el nivel de evidencia que las soporta.<sup>3</sup>

## RESULTADOS DEL CONSENSO

Un total de seis preguntas fueron formuladas por el grupo de trabajo, buscando abarcar algunos de los principales temas de interés o que fueran controversiales en relación con la enfermedad por rotavirus y la vacunación.

## Preguntas

- ¿Cuál es la epidemiología actual y la carga de la enfermedad por rotavirus, en América y México?
- ¿Hay cambios en el conocimiento de la protección por vacuna contra el rotavirus?
- ¿Cuál es el estado de seguridad, eficacia y utilidad de las vacunas disponibles?
- ¿Cuál ha sido el impacto de la vacunación contra rotavirus en México, desde la introducción de esta vacuna en el esquema universal en el 2007?
- ¿Existen diferencias en el cumplimiento de la aplicación con repercusión en la eficacia de los esquemas con una vacuna de dos vs tres dosis?
- ¿Cuáles son las perspectivas de la vacunación contra rotavirus?

### 1. Epidemiología actual de rotavirus

Las enfermedades diarreicas agudas (EDAs) son de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños a nivel mundial. En 2015, se estimó que causaron más de 1.3 millones de muertes en todo el

mundo, lo cual las colocó como la cuarta causa de muerte en niños menores de cinco años.<sup>4</sup> La mayor tasa de incidencia se concentró en comunidades marginadas de los países con recursos limitados,<sup>5</sup> y la mayoría de las muertes se registraron en países de bajos y medianos ingresos.<sup>6</sup> En países de altos ingresos, las EDAs raramente son fatales, pero sí son causa de un gran número de consultas de urgencia y/o hospitalizaciones que generan costos sustanciales de atención médica.<sup>7</sup> En México, las infecciones gastrointestinales siguen siendo la segunda causa de morbilidad y es la quinta causa de muerte en niños de uno a cuatro años.<sup>8</sup>

Dentro de las EDAs, la gastroenteritis aguda es muy frecuente. Los virus entéricos han sido reconocidos como la principal etiología de la gastroenteritis aguda en todo el mundo.<sup>9-12</sup> El virus que mayor frecuencia origina gastroenteritis es el rotavirus. En países con mortalidad infantil alta, el rotavirus ocasiona más muertes relacionadas a diarrea que cualquier otra etiología en niños menores de cinco años, pero en países con mortalidad infantil baja causa frecuentemente ingresos hospitalarios por diarrea.

**Tabla 1: Grados de recomendación para las intervenciones de prevención *Canadian Task Force on Preventive Health Care*.<sup>1</sup>**

| Grados de recomendación | Interpretación                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                       | Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención                                                                                                                           |
| B                       | Existe evidencia moderada para recomendar la intervención clínica de prevención                                                                                                                        |
| C                       | La evidencia disponible es contradictoria y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica preventiva; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión |
| D                       | Existe evidencia moderada para no recomendar la intervención clínica de prevención                                                                                                                     |
| E                       | Existe buena evidencia para no recomendar la intervención clínica de prevención                                                                                                                        |
| I                       | Existe evidencia insuficiente (cualitativa y cuantitativamente) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión                                           |

**Tabla 2: Niveles de evidencia e interpretación de los tipos de estudio para intervenciones de prevención *Canadian Task Force on Preventive Health Care*.<sup>7</sup>**

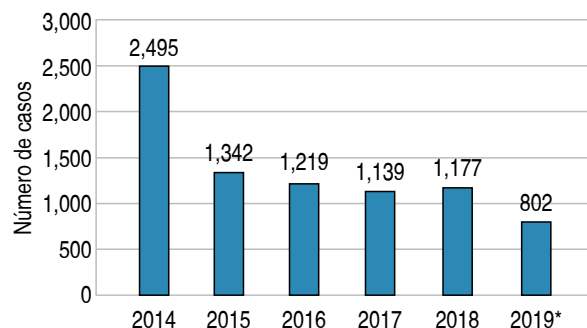
| Niveles de evidencia | Interpretación                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                    | Evidencia existente surge a partir de EC con asignación aleatoria                                                                                                                                     |
| II-1                 | Evidencia existente surge a partir de EC sin asignación aleatoria                                                                                                                                     |
| II-2                 | Evidencia existente surge a partir de estudios de cohortes, y de casos y controles, idealmente realizados por más de un centro o grupo de investigación                                               |
| II-3                 | Evidencia existente surge a partir de comparaciones en el tiempo o entre distintos centros, con o sin la intervención; podrían incluirse resultados provenientes de estudios sin asignación aleatoria |
| III                  | Evidencia existente surge a partir de la opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos                                              |

En el año 2016, se estimó que la infección por rotavirus fue responsable de 128,500 muertes en niños menores de cinco años en todo el mundo, con mayor mortalidad en África subsahariana (104,733 muertes).<sup>13</sup>

La infección por rotavirus fue responsable de más de 258 millones de episodios de diarrea en niños menores de cinco años con una incidencia de 0.42 casos por niño al año.<sup>13</sup> En América Latina y el Caribe, el rotavirus fue responsable de 1,259 muertes en niños menores de cinco años y de 21,138,621 millones de episodios de diarrea con una incidencia de 447 por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 2.5 por 100,000 habitantes.<sup>13</sup>

En México para el año 2016, la tasa de mortalidad asociada a rotavirus se calculó entre el 2 y 4.9 por 100,000 habitantes. De acuerdo con el Boletín Epidemiológico de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, para la semana 30 del 2019<sup>14</sup> se presentaron 802 casos (*Figura 2*).

La primera infección e infecciones sucesivas por rotavirus ocurren durante la primera infancia, y casi todos los niños menores de cinco años tuvieron al menos una infección por rotavirus. En los tres primeros meses de vida, las infecciones son en general leves, posiblemente debido a la protección ofrecida por los anticuerpos maternos. La primera infección, entre los tres y 35 meses,<sup>15</sup> es con frecuencia el episodio de diarrea más grave de la enfermedad (mayor riesgo de hospitalización y/o muerte); las infecciones por rotavirus posteriores se asocian con enfermedades más leves o pueden ser asintomáticas. La incidencia máxima de todos los episodios ocurre entre los seis y 24 meses.<sup>16</sup> La proporción de infecciones por rotavirus aumenta entre mayor sea la gravedad de la gastroenteritis; varían de 8 a 10% de los episodios de diarrea grave y casi 35-40% de los episodios de diarrea que requieren ingreso hospitalario en todo el mundo.<sup>17-19</sup> Sin embargo, las diferencias en la edad de la primera infección y la cantidad de infecciones requeridas para adquirir la protección contra la enfermedad sintomática varían de una población a otra. La incidencia máxima de los episodios graves ocurre de forma más temprana en los países de mortalidad alta que en los de mortalidad baja. En un estudio realizado en México, 42% de niños que fueron seguidos desde su nacimiento, tuvieron tres o más infecciones a la edad de dos años.<sup>19</sup> Sin embargo, la inmunidad aumenta progresivamente con cada infección posterior y la sintomatología es más leve o puede presentarse



**Figura 2:** Casos de rotavirus en México.

\* Boletín Epidemiológico-Dirección General de Epidemiología de SS. Número 30 | Volumen 36 | Semana 30 | Del 21 al 27 julio del 2019.

una infección asintomática.<sup>19,20</sup> Los adultos pueden infectarse con rotavirus y la enfermedad suele ser subclínica o leve. En los países templados, las infecciones muestran un patrón estacional marcado, con picos máximos durante el invierno, mientras que en los países tropicales las infecciones ocurren durante todo el año.<sup>19</sup>

## 2. Protección contra el rotavirus

La susceptibilidad innata o de resistencia a la infección por rotavirus humano está basada parcialmente en el genotipo de fucosiltransferasa 2 (FUT2) de un individuo. FUT2 controla la fucosilación y la expresión de los antígenos del grupo histosanguíneo en la mucosa intestinal. Estos carbohidratos funcionan como ligandos de unión y se cree que son los receptores iniciales necesarios para la unión del rotavirus a las células huésped. La susceptibilidad o resistencia a una cepa particular de rotavirus depende de si la superficie celular en el intestino expresa el glicano de unión apropiado. Los rotavirus humanos se unen a los antígenos del grupo histosanguíneo, mientras que la mayoría de las cepas de virus animales se unen a los sialoglicanos. La distribución de los tipos de los antígenos del grupo histosanguíneo en diferentes poblaciones humanas afecta la prevalencia de genotipos comunes de rotavirus en todo el mundo y la susceptibilidad a algunas cepas de origen animal.<sup>21-23</sup>

La inmunidad adquirida es importante en la prevención de la enfermedad recurrente o de reinfección después de la infección primaria.<sup>24</sup> La protección generalmente con las concentraciones de inmunoglobulina intestinal (Ig) A antirrotavirus, células secretoras de anticuerpos reactivos y células

de memoria IgA. Las células B actúan contra la reinfección, las células T CD8 son responsables de acortar el curso de la infección primaria y las células T CD4 están involucradas en el suministro de ayuda a las células T CD8 y las células B, y también pueden mediar la protección activa a través de una vía dependiente de interferón- $\gamma$ .<sup>25,26</sup> Los linfocitos regulan la inmunidad contra el rotavirus y son de ayuda en la infección crónica.<sup>27</sup> El anticuerpo neutralizante dirigido contra VP4 o VP7 ofrece protección de tipo homotípica o heterotípica. Los anticuerpos IgA no neutralizantes dirigidos a VP6 también pueden mediar la protección.<sup>28</sup> La enterotoxina NSP4 induce la diarrea.<sup>29,30</sup>

### Genética de rotavirus

El rotavirus es un virus no envuelto de la familia *Reoviridae*, subfamilia *Sedoreovirinae* y del género *Rotavirus*.<sup>31</sup> El virión RVA maduro tiene una cápside de proteína icosaédrica de aproximadamente 100 nm de diámetro (incluidas las espigas VP4). La cápside está compuesta por tres capas de proteínas concéntricas. Dos proteínas (VP7 y VP4) juntas forman la capa externa de la cápside. La capa intermedia está compuesta de VP6, mientras que la capa interna está formada por VP2 que encierra dos proteínas VP1 (ARN polimerasa dependiente de ARN) y VP3 (enzima de protección viral).<sup>32</sup> El genoma de RVA está compuesto por 11 segmentos de ARN bicatenario (dsRNA), que codifica seis proteínas estructurales (VP1-4, VP6 y VP7) y seis proteínas no estructurales (NSP1-NSP6). Sobre la base de la antigenicidad de la proteína VP6, el género *Rotavirus* se clasifica en ocho especies reconocidas (RVA-RVH) y dos especies propuestas (RVI y RVJ). Los grupos RVA a RVC, RVE, RVH y RVI infectan a los mamíferos. El grupo RVA es la que origina 95% de las infecciones en el humano.

Las dos proteínas externas de la cápside, VP7 (glicoproteína) y VP4 (proteína sensible a la proteasa), contienen epítomos neutralizantes e inducen inmunidad protectora. Están involucrados en un sistema de clasificación dual que define los genotipos G y P, respectivamente. Hasta la fecha, se han notificado genotipos de 35 G y 50 P en todo el mundo.<sup>33-36</sup> Los genotipos G más comunes de los RVA humanos son G1, G2, G3, G4, G9 y G12, mientras que los genotipos P humanos más comunes son P [4], P [6] y P [8]. Las combinaciones de genotipos G/P más comunes que infectan regularmente a los

humanos en todo el mundo son G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8], G9P [8] y G12P [8]. Estos genotipos son responsables de casi 90% de las infecciones de RV a nivel mundial.<sup>34,37</sup> G1P [8] es el más frecuente en todo el mundo, mientras que el nuevo genotipo G12 en combinación con P [8] o P [6] son genotipos emergentes en muchos países del mundo.

### 3. ¿Cuál es el estado de seguridad, eficacia y utilidad de las vacunas disponibles?

Desde 2006 hasta el 2018, han sido precalificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tres vacunas contra el rotavirus: 1. Vacuna monovalente humana (RV1); Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica); 2. Vacuna pentavalente bovina-humana (RV5); RotaTeq, Merck, West Point, PA, USA); y 3. Vacuna monovalente humana (Rotavac, Bharat Biotech).

A partir del 2018, la vacunación de rutina de lactantes del rotavirus se ha implementado en 98 países del mundo;<sup>38</sup> después de la implementación de las intervenciones por vacunación, se ha documentado una disminución sustancial en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus grave en muchos países,<sup>39,40</sup> de igual forma, en varios países se han documentado reducciones de gastroenteritis grave en niños que no están vacunados, e incluso en adultos mayores, lo que sugiere que la vacunación podría estar protegiendo indirectamente a estos grupos al reducir la transmisión del rotavirus en la comunidad,<sup>41-43</sup> lo que ha demostrado disminución en la mortalidad infantil en países como Brasil<sup>44</sup> y México.<sup>45</sup>

La vacuna de rotavirus se administra por vía oral, por lo que han surgido preocupaciones sobre si ciertos factores como la alimentación al seno materno, microbiota intestinal alterada, enteropatía ambiental, coinfección con otros patógenos entéricos, enfermedades concurrentes o desnutrición podrían afectar la eficacia a la vacuna principalmente en niños que viven en los países en desarrollo,<sup>43</sup> debido a estas preocupaciones, las recomendaciones globales para el uso de la vacuna contra el rotavirus sólo se emitieron en 2009, después de que los ensayos aleatorios demostraron su eficacia en países en desarrollo.<sup>13,46,47</sup> Aunque las vacunas contra el rotavirus mostraron una menor eficacia en los países en desarrollo que en los países desarrollados (50-64% vs 85-98%, respectivamente), la carga de la enfermedad prevenida por la vacunación es mayor en los países en desarrollo,

debido a una mayor incidencia de episodios graves por rotavirus.

Recientemente se publicó una revisión con el objetivo de evaluar las vacunas contra rotavirus precalificadas por la OMS (RV1, RV5 y Rotavac)<sup>47</sup> en cuanto a su eficacia y seguridad en niños. Se seleccionaron 55 ensayos controlados aleatorios (ECA) en niños que comparaban vacunas contra rotavirus precalificadas para su uso versus placebo o ninguna intervención. Reclutaron un total de 216,480 participantes. Los ensayos tuvieron lugar en varias ubicaciones en todo el mundo. De los 55 ensayos seleccionados, 36 ensayos (119,114 participantes) evaluaron RV1, 15 ensayos (88,934 participantes) evaluaron RV5 y cuatro ensayos (8,432 participantes) evaluaron Rotavac. Las vacunas se compararon con placebo o con ninguna vacuna

en neonatos y lactantes. Los estudios incluidos no permitieron comparaciones entre las vacunas (**Nivel de evidencia I**). Los resultados sobre eficacia se pueden observar en la [Tabla 3](#). Las vacunas RV1, RV5 y Rotavac previenen los episodios de diarrea por rotavirus. Aunque el cálculo del efecto relativo es más pequeño en los países de mortalidad alta que en los de mortalidad baja, hay un mayor número de episodios prevenidos en aquellos países debido a que el riesgo inicial es mucho mayor. En general, se encontró poca o ninguna diferencia en la cantidad de eventos adversos graves (**evidencia de certeza moderada a alta**), o en los casos de invaginación intestinal (**evidencia de muy baja certeza**), entre los que recibieron RV1; RV5 o Rotavac en comparación con placebo o ninguna intervención ([Tabla 4](#)). En este estudio no hubo evidencia suficiente para demostrar

**Tabla 3: Eficacia de las vacunas contra rotavirus.**

| Vacuna                                                           | Seguimiento        | Países con <b>baja</b> mortalidad infantil      |                                                        | Países con <b>alta</b> mortalidad infantil      |                                                        |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                  |                    | Previene % casos de diarrea grave por rotavirus | Previene % casos de diarrea grave por todas las causas | Previene % casos de diarrea grave por rotavirus | Previene % casos de diarrea grave por todas las causas |
| Vacuna monovalente humana ( <b>RV1; rotarix, GSK</b> )           | Primer año de vida | 84 <sup>a</sup>                                 | 41 <sup>b</sup>                                        | 63 <sup>c</sup>                                 | 27 <sup>d</sup>                                        |
|                                                                  | Durante dos años   | 82 <sup>e</sup>                                 | 37 a 41 <sup>f</sup>                                   | 35 a 63 <sup>g</sup>                            | 18 a 27 <sup>h</sup>                                   |
| Vacuna pentavalente bovina-humana ( <b>RV5; RotaTeq, Merck</b> ) | Primer año de vida | 92 <sup>i</sup>                                 | NE <sup>j</sup>                                        | 57 <sup>k</sup>                                 | ND <sup>l</sup>                                        |
|                                                                  | Durante dos años   | 82 a 92 <sup>m</sup>                            | NE <sup>n</sup>                                        | 41 a 57 <sup>ñ</sup>                            | 15 <sup>o</sup>                                        |
| Vacuna monovalente humana ( <b>Rotavac, Bharat Biotech</b> )     | Primer año de vida | ND                                              | ND                                                     | 57 <sup>p</sup>                                 | ND                                                     |
|                                                                  | Durante dos años   | ND                                              | ND                                                     | 54 <sup>q</sup>                                 | 18 <sup>r</sup>                                        |

<sup>a</sup> CR 0.16; IC del 95%: 0.09 a 0.26; 43,779 participantes, siete ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>b</sup> CR 0.59; IC del 95%: 0.47 a 0.74; 28,051 participantes, tres ensayos; evidencia de certeza moderada.

<sup>c</sup> CR 0.37; IC del 95%: 0.23 a 0.60; 6,114 participantes, tres ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>d</sup> CR 0.73; IC del 95%: 0.56 a 0.95; 5,639 participantes, dos ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>e</sup> CR 0.18; IC del 95%: 0.14 a 0.23; 36,002 participantes, nueve ensayos; evidencia de alta calidad certeza alta.

<sup>f</sup> CR 0.63; IC del 95%: 0.56 a 0.71; 39,091 participantes, dos ensayos; evidencia de certeza moderada.

<sup>g</sup> CR 0.65; IC del 95%: 0.51 a 0.83; 13,768 participantes, dos ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>h</sup> CR 0.83; IC del 95%: 0.72 a 0.96; 2,764 participantes, un ensayo; evidencia de certeza moderada a alta.

<sup>i</sup> CR 0.08; IC del 95%: 0.03 a 0.22; 4,132 participantes, cinco ensayos; evidencia de certeza moderada.

<sup>j</sup> No se identificaron estudios.

<sup>k</sup> CR 0.43; IC del 95%: 0.29 a 0.62; 5,916 participantes, dos ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>l</sup> CR 0.80; IC del 95%: 0.58 a 1.11; un ensayo, 4,085 participantes; evidencia de certeza moderada.

<sup>m</sup> CR 0.18; IC del 95%: 0.08 a 0.39; 7,318 participantes, cuatro ensayos; evidencia de certeza moderada.

<sup>n</sup> No se identificaron estudios.

<sup>ñ</sup> CR 0.59; IC del 95%: 0.43 a 0.82; 5,885 participantes, dos ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>o</sup> CR 0.85; IC del 95%: 0.75 a 0.98; 5,977 participantes, dos ensayos; evidencia de certeza alta.

<sup>p</sup> CR 0.43; IC del 95%: 0.30 a 0.60; 6,799 participantes, evidencia de certeza moderada.

<sup>q</sup> CR 0.46; IC del 95%: 0.35 a 0.60; 6,541 participantes, un ensayo; evidencia de certeza moderada.

<sup>r</sup> CR 0.84; IC del 95%: 0.71 a 0.98; 6,799 participantes, un ensayo; evidencia de certeza moderada.

Tabla 4: Eventos adversos graves de las vacunas contra rotavirus.

| Vacuna                                                     | Riesgo de EAG                                                                          | Invaginación intestinal              |                                      | Evidencia                                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                            |                                                                                        | Vacunados                            | Placebo o no intervención            |                                                                    |
| Vacuna monovalente humana<br>(RV1; Rotarix, GSK)           | <b>No</b><br>CR 0.88; IC del 95%:<br>0.83 a 0.93; evidencia de certeza alta            | <b>30 casos</b><br>(de 53,032 niños) | <b>28 casos</b><br>(de 44,214 niños) | CR 0.70; IC del 95%:<br>0.46 a 1.05; evidencia de certeza baja     |
| Vacuna pentavalente bovina-humana<br>(RV5; RotaTeq, Merck) | <b>No</b><br>CR 0.93; IC del 95%:<br>0.86 a 0.01; evidencia de certeza moderada a alta | <b>16 casos</b><br>(de 43,629 niños) | <b>20 casos</b><br>(de 41,866 niños) | CR 0.77; IC del 95%:<br>0.41 a 1.45; evidencia de certeza baja     |
| Vacuna monovalente humana (Rotavac, Bharat Biotech)        | <b>No</b><br>CR 0.93; IC del 95%:<br>0.85 a 1.02; evidencia de certeza moderada        | <b>8 casos</b><br>(de 5,764 niños)   | <b>3 casos</b><br>(de 2,818 niños)   | CR 1.33; IC del 95%:<br>0.35 a 5.02; evidencia de certeza muy baja |

un efecto sobre la mortalidad con cualquiera de las vacunas, debido a que los ensayos no tuvieron el poder estadístico para detectarlo.

### Recomendación del Consenso

Los estudios de seguridad realizados han mostrado perfiles adecuados de seguridad entre las vacunas disponibles en México, (Rotarix® y RotaTeq®), por lo que su utilización debe considerarse segura y recomendada (**Grado de recomendación A**).

*Este Consenso considera que la vacuna Rotavac®, en su análisis de sólo 8,432 pacientes suma de cuatro ensayos, debe aún tomarse con reserva en especial para establecer un perfil de seguridad, ya que este número de pacientes parece limitado y el número de reacciones adversas graves observadas contra placebo, son calificadas en el estudio como (grado de certeza muy baja) y por otra parte aún se desconoce el comportamiento postcomercialización en una muestra poblacional mayor, por lo que se sugiere esperar a contar con esta evidencia para la decisión de recomendar o no recomendar su uso (Grado de recomendación C).*

### 4. ¿Existe evidencia sobre el impacto de la vacunación contra rotavirus en México, desde la introducción de esta vacuna en el esquema nacional de vacunación en el 2007?

La diarrea por rotavirus sigue siendo la causa más común de gastroenteritis a nivel mundial, con un

estimado de 453 mil muertes anuales en menores de cinco años.

El número de muertes por diarrea en niños menores de cinco años ha disminuido más de 45% desde el 2005, estimándose que existió un efecto multifactorial para dicha reducción<sup>48</sup> (**Nivel de Evidencia II-2**).

En México, antes de la vacuna contra el rotavirus, la enfermedad diarreica era responsable de alrededor de 5% de las muertes en niños menores de cinco años con un reporte de alrededor de 3,000 muertes por año.<sup>45</sup>

Gracias al ingreso de la vacuna de rotavirus en los esquemas de vacunación en el mundo, para el año 2013 se estimó que la mortalidad asociada a este virus se redujo a 752 casos, de estas muertes se estima que las defunciones por rotavirus en menores de cinco años, se redujo de 528 mil a 215 mil (rango de 465 mil a 591 mil en el año 2000 a un rango de 197 mil a 233 mil en el año de 2013<sup>48</sup> (**Nivel de evidencia II-2**).

Para Latinoamérica, el estimado de muertes por diarrea por rotavirus fue en el año 2000 de 11,631 con un global de muertes por diarreas de 32,780, correspondiendo 35.5% a rotavirus, en comparación con el año 2013, donde hubo una reducción a 2,288 casos de muertes por diarrea de rotavirus (26.1%), del total de 8,850 de las muertes por diarrea,<sup>48</sup> observándose para el 2016 que el número de muertes por rotavirus en Latinoamérica y el Caribe descendió a 1,259 con un rango de 976 a 1,595.

Se estima que este fenómeno se debió en gran parte a la introducción de la vacuna RV1 de dos

dosis en los esquemas de vacunación, ya que se observaron reducciones significativas en las hospitalizaciones y muertes, países como México, Brasil y Panamá informaron entre un 22 y 50% menos de muertes relacionadas con diarrea en niños menores de cinco años)<sup>44,49-51</sup> **(Nivel de Evidencia II-2 y II-3)**.

En México, posterior a la introducción de la vacuna monovalente humana (RV1) de dos dosis de rotavirus en la Cartilla Nacional de Vacunación, la mortalidad relacionada con la diarrea disminuyó en un 35% los tres años posteriores, así como una reducción de 40% en las hospitalizaciones asociadas a este diagnóstico<sup>51</sup> **(Nivel de Evidencia II-2)**.

También se informaron disminuciones anuales sostenidas de la mortalidad hasta de 53% y de la morbilidad en un 47% después de siete años de la introducción de la vacuna en el programa nacional de inmunizaciones, al continuarse el programa con la vacuna pentavalente bovina-humana RV5, independientemente de las diferencias por región o de estado socioeconómico de los niños afectados, lo que resultó en una reducción de 959 muertes y 5,831 hospitalizaciones evitadas anualmente<sup>52</sup> **(Nivel de evidencia II-2)**.

### *Recomendaciones del Consenso*

La introducción de la vacuna monovalente humana RV1 (Rotarix) de dos dosis contra el rotavirus en el Programa Nacional de Vacunación de México desde el año 2007 hasta el 2011, y posteriormente la utilización de la vacuna RV5 (Rota Teq), han demostrado haber reducido sustancialmente la mortalidad y la morbilidad en niños menores de cinco años, independientemente de las diferencias por región o de estado socioeconómico de los niños afectados, por lo que es una política de salud que debe estimularse en su cumplimiento y ser ampliamente recomendada para mantenerse, indistintamente del esquema que se decida utilizar **(Nivel de recomendación A)**.

#### 5. ¿Existen diferencias en el cumplimiento de la aplicación con repercusión en la eficacia de los esquemas con una vacuna de dos vs tres dosis?

El cumplimiento de un esquema de inmunización, en particular en los primeros cinco años de vida, depende de múltiples factores, entre los que se incluyen la adherencia a la vacunación de los padres, el nivel socioeconómico, el estado de salud del lactante, la disponibilidad del reactivo, entre otros.

En un estudio publicado por Luna Casas en el año 2019, nos muestra que la cobertura nacional de los lactantes que recibieron al menos una dosis fue de 80.7% con vacuna RV1 y de 85.7% con RV5 ( $p = 0.11$ ), y fue similar entre lactantes masculinos y femeninos, respectivamente (es decir, 81.7 y 79.7% para RV1, y, 85.4 y 86.1% para RV5) la cobertura de serie completa fue reportada de 75.6% con la vacuna de dos dosis RV1 versus 61.0% con la vacuna de tres dosis RV5 ( $p < 0.001$ )<sup>52</sup> **(Nivel de Evidencia II-3)**.

Cuando se compara el tiempo de cumplimiento entre la población elegible completa (tanto los lactantes vacunados como los no vacunados), la diferencia en el cumplimiento entre ambas vacunas es aún más pronunciada: 57.0% de cumplimiento con RV1 de dos dosis y versus 43.2% con RV5 de tres dosis, una consiguiente disminución de la diferencia de casi 14% ( $p < 0.01$ ).

La cobertura y el cumplimiento de la serie completa disminuyeron en todas las regiones con RotaTeq en comparación contra Rotarix<sup>52</sup> **(Nivel de Evidencia II-3)**.

Un estudio realizado en los Estados Unidos de Norteamérica, mostró que 91% de los pacientes que recibieron la vacuna monovalente humana (RV1) recibió todas las dosis en comparación con 83% que recibió la vacuna pentavalente bovina-humana (RV5) encontrándose una  $p < 0.001$ , y que 75% de la primera RV1, cumplió totalmente con el programa de dosificación recomendado frente a 60% de RV5. ( $p < 0.001$ )<sup>53</sup> **(Nivel de Evidencia II-2)**.

De manera similar, Panozzo y colaboradores encontraron que los lactantes estadounidenses con seguro comercial que recibieron la vacuna monovalente humana RV1, completaron la serie de dos inmunizaciones más que la serie de tres de la vacuna pentavalente bovina-humana (RV5) o una combinación de ambas vacunas (87 versus 79 versus 73%) respectivamente<sup>54</sup> **(Nivel de Evidencia II-2)**.

### *Recomendaciones del Consenso*

No obstante al resultado observado del estudio en México, existen varias limitaciones para su análisis, ya que éste fue realizado con una base de datos retrospectiva de los datos del IMSS generados para fines administrativos y estadísticos de la institución, y no para los objetivos específicos del estudio, donde los datos pueden estar sujetos a omisiones o errores de captura y sesgo de registro, este estudio cuenta con una gran proporción de la población del

país (**Nivel de evidencia II-3**), lo que sumado a la evidencia internacional, muestra una clara tendencia a tener un mayor cumplimiento del esquema con la vacuna monovalente humana RV1 sobre la vacuna pentavalente bovina-humana RV5, lo que puede favorecer a contar con una mayor y más rápida cobertura con similar protección (**Grado de recomendación A**).

## 6. Perspectivas de la vacunación contra rotavirus

Una nueva vacuna contra el rotavirus fabricada y registrada en la India (Rotasiil, Serum Institute of India, Pune, India) mostró un 66% de eficacia en un ensayo clínico en África,<sup>55</sup> y está siendo revisada para precalificación por la OMS. La vacuna LLR (*Lanzhou Lamb derived Human Rotavirus Vaccine, Institute Lanzhou for Biological Products, China*) fue licenciada nacionalmente en el año 2000, donde se administra únicamente en el sector privado.<sup>56</sup> Esta vacuna es monovalente, y viene de la cepa atenuada proveniente cordero G10P [12].<sup>56</sup> Por su parte, Vietnam desarrolló y licenció nacionalmente la vacuna Rotavin-M1 en el año 2007 por parte de Polyvac, consistiendo en una vacuna monovalente de la cepa atenuada G1P[8].<sup>57,58</sup>

En contraste con las vacunas de cepas atenuadas, se han estado desarrollando vacunas a base de partículas similares a virus (*Virus-Like Particles* o *VLP*, por sus siglas en inglés),<sup>59,60</sup> así como de proteínas truncadas y subunidades proteicas individuales,<sup>61-64</sup> siendo todas estas expresadas en sistemas creados por ingeniería genética. En el trabajo de Pêra y colaboradores crearon un candidato de vacuna para rotavirus, a través de la formación de partículas similares a virus. Estos sistemas se formaron por el ensamblaje de diversas proteínas virales, expresadas recombinantemente en la planta *Nicotiana benthamiana*.<sup>59</sup> Por su parte, Li y su grupo desarrollaron partículas similares a virus por medio de la expresión de las proteínas VP2 y VP6 en *Escherichia coli*.<sup>60</sup> El equipo de Wen y colegas desarrollaron una vacuna parenteral constituida de una proteína VP8 recombinante y truncada, la cual fue expresada en *E. coli* y fue probada en modelos *in vivo*.<sup>61</sup> Yijian Li y su equipo reportaron una vacuna para rotavirus recombinante, en la cual usaron una versión truncada de la proteína VP4, también expresada recombinantemente en *E. coli*.<sup>62</sup> En el trabajo de Miaoge Xue y colaboradores usaron una proteína de fusión compuesta de la proteína VP8, y de una

versión no tóxica de la subunidad B de la toxina colérica a manera de adyuvante. Los pentámeros formados mostraron una mayor inmunogenicidad y eficacia protectora, que una versión de proteína VP8 con hidróxido de aluminio como adyuvante.<sup>63</sup>

A nivel clínico, se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en Sudáfrica; donde se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna para rotavirus de la subunidad P2-VP8-P [8]. La vacuna fue bien tolerada e inmunogénica en los lactantes del ensayo clínico<sup>64</sup> (**Nivel de Evidencia I**).

Otros estudios moleculares se han realizado en torno al rotavirus, Yuta Kanai y colaboradores desarrollaron un sistema recombinante de rotavirus plasmídico, a través de metodologías de genética inversa. Este tipo de plataformas de estudio, además de ser vitales para estudiar la replicación y la patogenicidad del virus, pudieran ofrecer también amplias oportunidades para las nuevas generaciones de vacunas contra rotavirus.<sup>65,66</sup>

## REFERENCIAS

1. Ferrario C, Califano G, Durán P A et al. Lineamientos para la elaboración de consensos. Arch Argent Pediatr. 2012; 110 (2): 163-167. doi: org/10.5546/aap.2012.163.
2. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. Disponible en: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-originalagree-instrument/>
3. Birtwhistle R, Pottier K, Shaw E et al. Canadian task force on preventive health care: jwe're back! Can Fam Physician. 2012; 58 (1): 13-15.
4. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2017; 17 (9): 909-948.
5. Fischer WCL, Perin J, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. BMC Public Health. 2012; 12: 220.
6. Fischer Walker CL, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Estimating diarrhea mortality among young children in low- and middle-income countries. PLoS ONE. 2012; 7 (1): e29151.
7. 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.
8. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 2017. Comunicado de Prensa Número 525/18, 31 de octubre del 2018, página 13.
9. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. N Engl J Med. 1991; 325: 252-264.
10. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. N Engl J Med. 2009; 361: 1776-1785.

11. Bosch A, Pint RM, Guix S. Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 1048-1074.
12. Oka T, Wang Q, Katayama K, Saif LJ. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28: 32-53.
13. Troeger C, Khalil IA, Rao PC et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (10): 958-965.
14. Boletín Epidemiológico-Dirección General de Epidemiología de SS Número 30 | Volumen 36 | Semana 30 | Del 21 al 27 julio del 2019.
15. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports.* 2006; 55 (RR-12): 1-13.
16. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I et al. Human rotavirus vaccine study group. efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet.* 2008; 371 (9619): 1181-1189.
17. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD; WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (2): 136-141.
18. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e72788.
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. Gladstone BP, Ramani S, Mukhopadhyaya I et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *N Engl J Med.* 2011; 365: 337-346.
21. Hu L, Crawford SE, Czako R et al. Cell attachment protein VP8\* of a human rotavirus specifically interacts with A-type histo-blood group antigen. *Nature.* 2012; 485: 256-259.
22. Nordgren J, Sharma S, Bucardo F et al. Both Lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 1567-1573.
23. Böhm R, Fleming FE, Maggioni A et al. Revisiting the role of histo-blood group antigens in rotavirus host-cell invasion. *Nat Commun.* 2015; 6: 5907.
24. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1939-1951.
25. Franco MA, Greenberg HB. Challenges for rotavirus vaccines. *Virology.* 2001; 281: 153-155.
26. McNeal MM, Basu M, Bean JA et al. Identification of an immunodominant CD4+ T cell epitope in the VP6 protein of rotavirus following intranasal immunization of BALB/c mice. *Virology* 2007; 363: 410-18.
27. Kuklin NA, Rott L, Feng N et al. Protective intestinal anti-rotavirus B cell immunity is dependent on alpha 4 beta 7 integrin expression but does not require IgA antibody production. *J Immunol.* 2001; 166: 1894-1902.
28. Cortes B, Benureau Y, Perrier C et al. Rotavirus anti-VP6 secretory immunoglobulin A contributes to protection via intracellular neutralization but not via immune exclusion. *J Virol.* 2006; 80: 10692-10699.
29. Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science.* 1996; 272: 101-104.
30. Choi NW, Estes MK, Langridge WH. Oral immunization with a shiga toxin B subunit: rotavirus NSP4(90) fusion protein protects mice against gastroenteritis. *Vaccine.* 2005; 23: 5168-5176.
31. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol.* 2017; 162 (8): 2505-2538.
32. Schoondermark-van de Ven E, Van Ranst M, de Bruin W et al. Rabbit colony infected with a bovine-like G6P[11] rotavirus strain. *Vet Microbiol.* 2013; 166 (1-2):154-164.
33. Trojnar E, Sachsenröder J, Twardziok S. Identification of an avian group A rotavirus containing a novel VP4 gene with a close relationship to those of mammalian rotaviruses. *J Gen Virol.* 2013; 94: 136-142.
34. Li K, Lin XD, Huang KY et al. Identification of novel and diverse rotaviruses in rodents and insectivores, and evidence of cross-species transmission into humans. *Virology.* 2016; 494: 168-177.
35. Matthijnsens J, Ciarlet M, McDonald SM et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol.* 2011; 156 (8): 1397-1413.
36. Rotavirus Classification Working Group (RCWG) [Internet]. Newly assigned genotypes. 2017. Available in: <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagénomics/virus-classification/rcwg.2017>
37. Matthijnsens J, Van Ranst M. Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans. *Curr Opin Virol.* 2012; 2 (4): 426-433.
38. ROTA Council. Global introduction status. [Acceso: 21 de agosto de 2019] Available in: <http://rotacouncil.org/vaccine-introduction/global-introduction-status/>
39. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination-United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64: 337-342.
40. Patel MM, Glass R, Desai R, Tate JE, Parashar UD. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 561-570.
41. Gastañaduy PA, Curns AT, Parashar UD, Lopman BA. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *J Am Med Assoc.* 2013; 310: 851-853.
42. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK et al. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2015; 33 (32): 3795-3800.
43. Glass RI, Parashar U, Patel M, Gentsch J, Jiang B. Rotavirus vaccines: successes and challenges. *J Infect.* 2014; 68 Suppl 1: S9-S18.
44. do Carmo GM, Yen C, Cortes J et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001024.
45. Richardson V, Hernández-Pichardo J, Quintanar-Solares M et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010; 362: 299-305.

46. Armah GE, Sow SO, Breiman RF et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 606-614.
47. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3: CD008521.
48. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C et al. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 Suppl 2: S96-S105.
49. Lanzeri TM, Linhares AC, Costa I et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2011; 15: e206-e210.
50. Bayard V, DeAntonio R, Contreras R et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis*. 2012; 16: e94-e98.
51. Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Richardson V. Sustained reduction of childhood diarrhea-related mortality and hospitalizations in Mexico after rotavirus vaccine universalization. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 Suppl 2: S133-S139. doi: 10.1093/cid/civ1205.
52. Luna-Casas G, Juliao P, Carreño-Manjarrez R et al. Vaccine coverage and compliance in Mexico with the two-dose and three-dose rotavirus vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15 (6): 1251-1259.
53. Krishnarajah G, Davis EJ, Fan Y, Standaert BA, Buikema AR. Rotavirus vaccine series completion and adherence to vaccination schedules among infants in managed care in the United States. *Vaccine*. 2012; 30: 3717-3722. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.077.
54. Panozzo CA, Becker-Dreps S, Pate V et al. Patterns of rotavirus vaccine uptake and use in privately-insured US infants, 2006-2010. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73825. doi: 10.1371/journal.pone.0073825. eCollection 2013.
55. Burnett E, Parashar U, Tate J. Rotavirus vaccines: effectiveness, safety, and future directions. *Paediatr Drugs*. 2018; 20: 223-233.
56. Kirkwood CD, Steele AD. Rotavirus vaccines in China: improvement still required. *JAMA Netw Open*. 2018; 1 (4): e181579.
57. Riveros X. Overview of characteristics of RV vaccines licensed and/or in clinical evaluation phase World Health Organization. 2017. [https://www.who.int/immunization/research/meetings\\_workshops/3\\_RV\\_vaccines\\_RX\\_oct17.pdf](https://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/3_RV_vaccines_RX_oct17.pdf)
58. Le T, Nguyen V, Nguyen T et al. Advances in research on Rotavin-M1. *VJST*. 2017; 59 (1): 43-48. Available in: <http://vietnamscience.vn/index.php/VJSTE/article/view/25>
59. Pêra FF, Mutepe DL, Khan AM et al. Engineering and expression of a human rotavirus candidate vaccine in *Nicotiana benthamiana*. *Virol J*. 2015; 12: 205.
60. Li T, Lin H, Zhang Y et al. Improved characteristics and protective efficacy in an animal model of E. coli-derived recombinant double-layered rotavirus virus-like particles. *Vaccine*. 2014; 32 (17): 1921-1931. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.093.
61. Wen X, Cao D, Jones RW, Li J, Szu S, Hoshino Y. Construction and characterization of human rotavirus recombinant VP8\* subunit parenteral vaccine candidates. *Vaccine*. 2012; 30 (43): 6121-6126. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.078.
62. Li Y, Xue M, Yu L et al. Expression and characterization of a novel truncated rotavirus VP4 for the development of a recombinant rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2018; 36 (16): 2086-2092. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.011.
63. Xue M, Yu L, Jia L, Li Y, Zeng Y, Li T et al. Immunogenicity and protective efficacy of rotavirus VP8\* fused to cholera toxin B subunit in a mouse model. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12 (11): 2959-2968.
64. Groome MJ, Koen A, Fix A et al. Safety and immunogenicity of a parenteral P2-VP8-P[8] subunit rotavirus vaccine in toddlers and infants in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17 (8): 843-853.
65. Cortes-Penfield NW, Ramani S, Estes MK, Atmar RL. Prospects and challenges in the development of a norovirus vaccine. *Clin Ther*. 2017; 39 (8): 1537-1549.
66. Kanai Y, Komoto S, Kawagishi T et al. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114 (9): 2349-2354.

Correspondencia:

Napoleón González Saldaña

E-mail: drnagosai@gmail.com

amipmexico@yahoo.com.mx