

Recomendaciones de vacunación frente a rotavirus

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023

Fecha 18 de enero de 2024

18 enero 2024



Elaboración y revisión del documento

Elaboración del documento

Grupo de Trabajo para la evaluación de la vacunación frente a Rotavirus (GT-RV):

- Aurora Limia Sánchez y Laura Sánchez-Cambronero Cejudo. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud (DGSPES). Ministerio de Sanidad (MS).
- Jose Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario Permanente de la DGSP. MS.
- David Moreno Pérez (Andalucía).
- Amós José García Rojas (Canarias).
- Eva Borràs López (Cataluña, CIBERESP).
- Eliseo Pastor Villalba (Comunidad Valenciana).
- Jaime Jesús Pérez Martín y Matilde Zornoza Moreno (Murcia).
- Manuel García Cenoz (Navarra).
- Iñaki Imaz Iglesia y Montserrat Carmona Rodríguez. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).
- M^a Carmen Varela Martínez, María Guerrero Vadillo y Marina Peñuelas Martínez. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). ISCIII. CIBERESP.
- M^a Dolores Fernández García, y María Cabrerizo Sanz. Centro Nacional de Microbiología (CNM), ISCIII.
- Agustín Portela Moreira y Alicia Pérez González. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MS.

Coordinación del documento y del Grupo de Trabajo: Aurora Limia Sánchez y Laura Sánchez-Cambronero

Edición del documento y traducción Resumen Ejecutivo: Laura Molinera García

Agradecimiento por su colaboración: Daniel Cifo Arcos

Los miembros del GT-RV declaran no tener conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento.

Revisión

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Revisado 13 septiembre 2023. **Aprobado** el día 2 de octubre de 2023. Actualizado el día 29 de febrero de 2024.
- **Comisión de Salud Pública.** Revisado y **aprobado** el 18 enero 2024.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo vacunación frente a rotavirus de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a rotavirus. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, enero 2024.

INDICE

Resumen ejecutivo	5
<i>Executive summary</i>	5
1. Introducción.....	7
2. Agente etiológico.....	7
2.1. Clasificación y genotipado	7
2.2. Epidemiología molecular del rotavirus	8
2.3. Protección tras la infección natural	9
2.4. Conclusiones	10
3. Carga de enfermedad.....	10
3.1. Situación en España	10
3.2. Situación en otros países.....	18
3.3. Conclusiones	20
4. Vacunas frente a rotavirus.....	20
4.1. Composición, indicación y posología	20
4.2. Contraindicaciones más relevantes	22
4.3. Advertencias y precauciones	22
4.4. Reacciones adversas y seguridad de las vacunas frente a rotavirus.....	22
4.5. Eficacia de las vacunas frente a rotavirus.....	25
4.6. Efectividad, impacto de la vacunación y duración de la protección	26
4.7. Impacto de la introducción de la vacuna en la epidemiología molecular del rotavirus	29
4.8. Excreción del virus vacunal.....	30
4.9. Conclusiones	31
5. Vacunación en otros países	32
5.1. Vacunación en países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo	33
5.2. Vacunación en países desarrollados diferentes a los del Espacio Económico Europeo	34
5.3. Conclusiones	35
6. Repercusiones de la modificación, incluyendo la aceptación del personal sanitario	35
6.1. Objetivos del programa de vacunación	35
6.2. Cambios en la edad de presentación de la enfermedad	36
6.3. Repercusiones logísticas de la introducción	36
6.4. Aceptación por parte de los progenitores o cuidadores	37
6.5. Aceptación por parte del personal sanitario	37
6.6. Conclusión	38
7. Aspectos éticos	38
7.1. Conclusión.....	39
8. Evaluación económica.....	40
8.1. Resultados desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.....	40
8.2. Resultados desde la perspectiva de la sociedad	41
8.3. Eventos evitados.....	42
8.4. Análisis de sensibilidad	42
8.5. Impacto presupuestario.....	43
8.6. Revisión bibliográfica	44
8.7. Conclusión	46
9. Consideraciones clave	46
10. Recomendaciones.....	48
11. Bibliografía	49

ACRÓNIMOS UTILIZADOS

AEP	Asociación Española de Pediatría
AETS-ISCIII	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNM	Centro Nacional de Microbiología
DTPa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDO	Enfermedad de declaración obligatoria
EEE	Espacio Económico Europeo
EE. UU.	Estados Unidos
EuroRotaNet	Red Europea de Vigilancia de Rotavirus
EV	Efectividad vacunal
G	Glicoproteína
GACVS	Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas <i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>
GEA	Gastroenteritis aguda
GEA-RV	Gastroenteritis aguda por rotavirus
Hib	Vacuna frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IC	Intervalo de confianza
II	Intervalo de incertidumbre
INE	Instituto Nacional de Estadística
NSP	Proteínas no estructurales (<i>non-structural protein</i>)
NSE	Nivel socioeconómico
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Proteína sensible a proteasa
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RCUI	Relación coste-utilidad incremental
RDV	Rotavirus derivado de vacuna
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RIC	Rango intercuartílico
RV	Rotavirus
RV1	Vacuna frente a rotavirus monovalente (nombre comercial Rotarix®)
RV5	Vacuna frente a rotavirus pentavalente (nombre comercial RotaTeq®)
SIM	Sistema de Información Microbiológica
SNS	Sistema Nacional de Salud
UE	Unión Europea
VHB	Vacuna frente a hepatitis B
VP	Proteínas estructurales (<i>en inglés viral proteins</i>)

Resumen ejecutivo

La infección por rotavirus (RV) es una de las causas más frecuentes de gastroenteritis aguda (GEA) a escala mundial, incluido nuestro medio. Además, de ser una de las patologías más frecuentes en el ámbito pediátrico, puede ocasionar complicaciones como la deshidratación grave. En España, la infección por RV no está en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, aunque sí es obligatoria la notificación de los brotes. Desde el año 1995 hasta el año 2005 se observa una tendencia ascendente del número de casos en menores de 5 años, que disminuyó ligeramente en 2006, año en que se autorizaron las vacunas; y que aumenta de nuevo en el año 2017.

En España se dispone de dos vacunas frente a RV con buenos perfiles de seguridad y efectividad (entre el 80-95%) frente a enfermedad grave y hospitalización. Desde el año 2019, se recomienda la vacunación de prematuros, al ser un grupo de población más vulnerable a la infección y con cuadros más graves, a partir de las 6 semanas de vida según la edad cronológica, siempre que estén clínicamente estables y sin contraindicaciones.

Tras una revisión de la literatura científica y una evaluación de la vacunación frente a RV, se concluye que la vacunación frente a RV reduciría la incidencia de GEA en la población infantil. Sin embargo, con el precio actual de venta al público de las vacunas frente a RV (93,66 €/dosis por RV1 y 69,50 €/dosis por RV5) no se cumple el criterio de eficiencia para la introducción de este programa de vacunación. Desde la perspectiva social, la introducción de la vacunación frente a RV resulta eficiente con un precio de la pauta completa con RV1 igual a menor a 118,20 € y con RV5 de 115,50 €. En el caso de conseguir que la vacunación resulte eficiente se recomienda la vacunación frente a RV en lactantes a partir de las 6 semanas de vida. Se puede utilizar cualquiera de las dos vacunas disponibles. En lactantes con edad gestacional inferior a la que figura en las fichas técnicas (≥ 25 semanas en RV5; ≥ 27 semanas en RV1), se podrá administrar cualquiera de las vacunas contando con el consentimiento informado de los progenitores o tutores legales. Se recomienda establecer un sistema de vigilancia de la enfermedad por RV que incluya la caracterización microbiológica continuada para evaluar el impacto de la introducción de la vacunación en la enfermedad y detectar posibles cambios en los genotipos circulantes de los RV. Estas recomendaciones se implantarán en todas las comunidades autónomas antes de final de 2025.

Executive summary

Rotavirus (RV) infection is one of the most common causes of acute gastroenteritis (AGE) worldwide, including in our setting. In addition to being one of the most frequent pathologies in the paediatric setting, it can cause complications such as severe dehydration. In Spain, RV infection is not on the list of notifiable diseases, although notification of outbreaks is compulsory. From 1995 to 2005, there was an upward trend in the number of cases in children under 5 years of age, which decreased slightly in 2006, when the vaccines were authorised, and increased again in 2017.

Two RV vaccines with good safety and effectiveness profiles (between 80-95%) against severe disease and hospitalisation are available in Spain. Since 2019, vaccination of preterm infants is recommended, as they are a population group more vulnerable to infection and with more severe disease, from 6 weeks of life according to chronological age, provided they are clinically stable and without contraindications.

Following a review of the scientific literature and an evaluation of RV vaccination, it is concluded that RV vaccination would reduce the incidence of AGE in the paediatric population. However, at the current retail price of RV vaccines (93.66 €/dose for RV1 and 69.50 €/dose for RV5) the efficiency criterion for the introduction of this vaccination programme is not met. From a social perspective, the introduction of RV vaccination is efficient with a price of the full course with RV1 of equal or less than €118.20 and with RV5 of €115.50. In case of the efficient vaccination, RV vaccination is recommended for infants from 6 weeks of age. Either of the two available vaccines can be used. In infants with

gestational age below that stated in the data sheets (≥ 25 weeks in RV5; ≥ 27 weeks in RV1), either vaccine can be administered with the informed consent of the parents or legal guardians. It is recommended that a surveillance system for RV disease be established that includes ongoing microbiological characterization to assess the impact of the introduction of vaccination on disease and to detect possible changes in circulating RV genotypes. These recommendations will be implemented in all autonomous communities by the end of 2025.

1. Introducción

La gastroenteritis aguda (GEA) de origen vírico es una de las patologías más frecuentes en el ámbito pediátrico, con alto consumo de recursos, siendo la infección por rotavirus (RV) una de las causas más frecuentes de GEA a escala mundial, incluido nuestro medio. La infección por RV se caracteriza por diarrea, náuseas y/o vómitos y, en ocasiones, fiebre alta. Entre las complicaciones que puede ocasionar se encuentran la deshidratación grave, con pérdida de agua corporal entre el 10 y 15%, las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base y las complicaciones neurológicas¹, más frecuentes en los dos primeros años de vida. Las medidas generales de protección frente a la infección por RV incluyen la higiene de manos de los cuidadores de pacientes infectados. Sin embargo, esta medida no ha hecho descender el número de casos por lo que la vacunación constituye la única herramienta eficaz de prevención frente a la infección.

En el año 2006 se autorizaron dos vacunas frente a RV en España. En septiembre de ese año, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en adelante Ponencia de Vacunas, evaluó la introducción de la vacuna frente a RV en el calendario de vacunación común infantil y concluyó no recomendar su introducción². La menor eficacia de las vacunas frente a la gastroenteritis moderada o leve y frente a serotipos distintos del G1P[8], la posibilidad de producción de un recambio de genotipos circulantes y la necesidad de más ensayos en neonatos fueron los motivos que sustentaron esta recomendación. En noviembre de 2019, se evaluó la vacunación de prematuros³. Este grupo de población es especialmente vulnerable a la infección por RV, con cuadros más graves que en los lactantes a término. Se recomendó la vacunación en lactantes nacidos entre las semanas 25-27 y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. Además, en otras situaciones de prematuridad diferentes se recomienda realizar una valoración individualizada de uso de la vacuna.

Aunque desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) no se ha recomendado la vacunación sistemática frente a RV, una proporción importante de la población infantil se vacuna por prescripción privada por parte de los facultativos que atienden pacientes en edad pediátrica. Recientemente, en diciembre de 2022, se ha incluido en el calendario de vacunación de Castilla y León para todos los lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2023⁴ y Galicia vacuna a partir de octubre de 2023 a todos los nacidos desde el 1 de agosto de 2023.

Aunque ambas vacunas frente a RV se autorizaron en 2006, fueron suspendidas de forma cautelar por dudas en cuanto a seguridad debido a la presencia de ADN de circovirus porcino y que posteriormente quedaron solventadas. La vacuna frente a RV monovalente (RV1 - nombre comercial Rotarix®-) fue suspendida durante el periodo entre marzo de 2010 y julio de 2016 y la vacuna frente a RV pentavalente (RV5 -nombre comercial RotaTeq®-) entre junio de 2010 y noviembre de 2010. Tras lo cual ambas vacunas se han comercializado en España de forma continuada.

El objetivo de este documento es evaluar la introducción de la vacunación sistemática frente a RV en la población infantil. Para ello, se ha revisado la carga de enfermedad en España, las características de las vacunas disponibles y su seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia, las estrategias de vacunación en países de nuestro entorno, las repercusiones de la modificación en el calendario, los aspectos éticos y la evaluación económica de distintas estrategias de vacunación.

2. Agente etiológico

2.1. Clasificación y genotipado

Los RV pertenecen al género *Rotavirus* de la familia *Reoviridae*. Son virus sin envuelta lipídica con un genoma compuesto por 11 segmentos de ARN de doble cadena numerados del 1 al 11 que codifican 6 proteínas estructurales (*viral proteins*, VP) (VP1-VP4, VP6 y VP7) y 6 proteínas no estructurales (*non-structural proteins* NSP) (NSP1-NSP6). Cada segmento genómico codifica una proteína excepto el segmento 11 que puede codificar dos (NSP5 y NSP6). Las NSP están implicadas en la replicación vírica, el ensamblaje de la partícula vírica

y en la regulación de la respuesta inmune innata, mientras que las VP determinan la especificidad del huésped y la entrada a la célula⁵. La partícula infecciosa del RV está compuesta por tres capas proteicas: una capa interna o núcleo formada por la proteína VP2 donde se encuentra el genoma y las proteínas VP1 y VP3, una capa media formada por la proteína de la cápside VP6 y una capa externa compuesta mayoritariamente por la glicoproteína VP7, desde la cual se proyectan hacia el exterior de la superficie del virus 60 espículas de VP4⁵. Estas proteínas de la cápside externa, VP4 y VP7, tienen determinantes antigénicos que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes.

Se han clasificado 10 especies de RV (A – J) en base a la secuencia y a diferencias antigénicas de la proteína VP6⁶. La mayoría (>90%) de las infecciones en humanos están causadas por la especie A y en menor medida por las especies B y C⁷. Los RV de la especie B se han detectado en brotes epidémicos en China y en casos esporádicos en el sudeste asiático⁵, mientras que los de la especie C causan infecciones mayoritariamente asintomáticas o clínicamente leves, aunque se han descrito brotes de gastroenteritis tanto en la infancia como en adultos en Japón, Brasil, Reino Unido o Suecia⁸.

El genotipado de RV se basa en el análisis de las secuencias de los genes que codifican para las proteínas VP7 (G de glicoproteína) y VP4 (P de proteína sensible a proteasas). A pesar de que el sistema de genotipado binomial G/P se ha utilizado ampliamente en los estudios moleculares de RV, éste no permite analizar de manera completa la variabilidad genética, la dinámica evolutiva y las interacciones entre los diferentes genotipos de RV que se encuentran cocirculando en la población. Además, con las actuales técnicas de secuenciación masiva que permiten tener cada vez mayor número de secuencias de genomas completos, el sistema de clasificación binomial está siendo reemplazado por el de tipado basado en el genoma completo asignando un genotipo a cada uno de los 11 segmentos genómicos. De esta forma, se clasifican los RV en tres constelaciones genotípicas llamadas Wa-like, DS-1-like y AU-1-like⁹. Las constelaciones Wa- y DS-1-like son las más frecuentes en humanos. Los genotipos G1P[8] (incluido el de la vacuna RV1), G3P[8], G4P[8], G9P[8] y G12P[8] se asocian a la constelación genotípica Wa-like, mientras que G2P[4], G8P[4] o G8P[6] se asocian generalmente a una constelación DS-1-like.

2.2. Epidemiología molecular del rotavirus

Uno de los principales retos del estudio de RV es su alta diversidad genética. Esta diversidad se genera por distintos mecanismos: 1) por mutaciones puntuales que pueden dar lugar a mutantes que escapan de los anticuerpos neutralizantes, 2) por reasociaciones de segmentos del genoma (facilitados por la naturaleza segmentada de su genoma) entre diferentes genotipos cuando existe coinfección por dos o más genotipos en una misma célula, 3) por reorganizaciones del genoma, y 4) por transmisiones zoonóticas que den lugar a coinfecciones que favorezcan posibles reasociaciones entre segmentos del genoma de cepas humanas con cepas animales pudiendo resultar en la aparición de nuevas cepas emergentes con capacidad de transmisión interhumana⁵. Muchos estudios han mostrado que los animales pueden actuar como origen de nuevo material genético con el que las cepas de RV humanas aumentan su diversidad¹⁰.

Hasta la fecha, se han descrito 36 G-tipos y 51 P-tipos en diferentes estudios de vigilancia molecular en humanos y animales a nivel mundial. En humanos, los G-tipos G1, G2, G3, G4, G9 y G12 en asociación con los P-tipos P[4], P[6], o P[8] son los que predominan a nivel mundial⁷. A pesar de que se han descrito en estudios epidemiológicos más de 60 G/P combinaciones, las más comunes asociadas a más del 90% de los casos de infección por RV en humanos son G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] y G12P[8]¹¹.

Algunas áreas de África y Asia muestran mayor diversidad de cepas circulantes, pudiendo variar en el mismo territorio entre distintas temporadas^{12–17}. En el continente africano^{18,19} los genotipos poco comunes G12P[6], G2P[6], G3P[6], y G8P[8] han adquirido relevancia en la circulación. El genotipo G8, uno de los tipos G considerado inusual, fue endémico en este continente durante las últimas décadas del siglo XX^{19,20}. En Australia, según el informe del Programa Australiano de Vigilancia del Rotavirus de 2021²¹, la cepa predominante es G8P[8] (87,5%), aunque en una alta proporción de muestras se aislaron genotipos poco habituales que eran potencialmente zoonóticos en la naturaleza, incluidos G3, P[9] de tipo felino, G8 de

tipo bovino, P[14] y G4, G6, P[1] y P[6] de tipo porcino. En los Estados Unidos (EE. UU.)²² en 2009–2011, dominó el genotipo G3P[8] de RV, mientras que G12P[8] fue el genotipo dominante durante 2012–2016. Los datos publicados de seguimiento de 20 años (1997–2007) por el National Rotavirus Strain Surveillance System mostró dos cambios en la dominancia del genotipo, de G1P[8] a G3P[8] y posteriormente de G3P[8] a G12P[8]. En China, el genotipo G9P[8] fue más prevalente en Pekín (60,6%) y en Gansu (77,6%). Los datos de la red china de vigilancia centinela de RV²³ mostraron que G1, G2 y G4 se aislaron muy raramente desde 2012, y el tipo G predominante en China fue G9 (~90%), seguido de G3 (~7%). El genotipo G8 no se había notificado antes.

Según datos de la Red Europea de Vigilancia de Rotavirus (EuroRotaNet) que recoge datos de infección por RV en Europa desde 2006 hasta 2020²⁴, son 7 los genotipos que circulan con una prevalencia >1%: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[4], G9P[8] y G12P[8]. El genotipo G1P[8] ha sido el predominante año tras año entre 2006 y 2015 con una prevalencia entre el 62% en 2007–2008 al 31% en 2014–2015²⁵. Desde entonces, en el contexto de una incidencia significativamente reducida de la enfermedad por RV en los países europeos con programas de vacunación frente al mismo, ha habido una disminución en la proporción y en el número absoluto de infecciones causadas por G1P[8] en todos los países bajo vigilancia desde la temporada 2015–2016 con prevalencias entre el 8% y el 15%²⁵. En la temporada 2015–2016 el G9P[8] fue el predominante en países con y sin vacunación frente a RV. Según datos del último informe disponible de EuroRotaNet de la temporada 2019–2020 (los cuales deben ser tenidos en cuenta con cautela ya que la COVID-19 causó un impacto en las detecciones por RV) se observó una alta diversidad de genotipos circulando con prevalencia >1%: G1P[8], G2P[4], G3P[4], G3P[8], G8P[8], G9P[4], G9P[8] y G12P[8] siendo el G3P[8] el más detectado (22%)^{25,26}. En general, aunque la diversidad de genotipos varía según el país G3P[8] es el más prevalente en Europa. No se observa la circulación de una cepa concreta y hay un aumento en la proporción relativa de genotipos menos comunes, pero no se ha detectado la presencia de cepas emergentes.

Según este mismo informe, en España, los genotipos de RV que han circulado entre los años 2006 y 2020, al igual que en los países de la Unión Europea (UE), incluyen el G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[4] y G9P[8] y G12P[8]. El genotipo predominante, con carácter general, en la mayoría de las temporadas epidémicas fue el G1P[8] (35,4%) seguido del G9P[8] (19,3%) y el G12P[8] (13,4%) con cierta alternancia entre temporadas²⁵. Así, por ejemplo, el G12P[8] fue el dominante en las temporadas 2014–2015 y 2015–2016, el G9P[8] dominó en las temporadas 2006–2007, 2012–2013 y 2016–2017 y el G3P[8] en la temporada 2016–2017²⁵. En un estudio que se hizo en hospitales de la Comunidad de Madrid en la temporada 2021–2022, se observó que G3P[8] fue el genotipo más prevalente (64,5%), seguido de G1P[8] (14,5%), y G2P[4] (10%). Se detectaron otros genotipos (G9P[4], G9P[8], G4P[4], y G8P[8]) con menor frecuencia y no se detectó ningún G12P[8]²⁷. En la temporada 2022–2023 el genotipo predominante a nivel nacional fue el G3P[8] (87,5%) según datos del Centro Nacional de Microbiología (CNM).

2.3. Protección tras la infección natural

En los lactantes, la infección natural por RV confiere protección frente a infecciones posteriores en un rango del 46% al 100%^{28,29}. Esta protección aumenta con cada nueva infección reduciendo la gravedad de la diarrea²⁹. En un estudio en México donde se siguieron 200 lactantes desde el nacimiento hasta los 2 años de edad se demostró que estaban completamente protegidos frente a diarrea moderada-grave después de 2 episodios de infección (sintomáticas o asintomáticas)²⁹. Por el contrario, en un estudio realizado en la India a más de 300 niños y niñas desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, se observó que la protección frente a diarrea moderada-grave se incrementaba en cada reinfección pero dicha protección llegaba a alcanzar el 79% tras 3 infecciones²⁸. En todos estos estudios, la protección no parece depender de si la infección primaria es sintomática o asintomática. Esto es importante ya que hasta tres cuartas partes de las infecciones en población infantil de entre 6 y 24 meses de edad ocurren de forma asintomática, y esta cifra parece aún mayor en los menores de 6 meses^{29–32}.

La respuesta inmune tras una infección primaria por RV es fundamentalmente homotípica frente al genotipo causante de la infección aunque también se ha observado protección cruzada heterotípica³³. Tras varias reinfecciones (sintomáticas o asintomáticas), aunque estas sean infecciones individuales con número restringido de G-tipos, se desarrolla una respuesta heterotípica de amplio espectro, lo cual se explicaría posiblemente porque la inmunidad es acumulativa³⁴. Esto sugiere que, tras una primera infección se producirían anticuerpos neutralizantes dirigidos a los epítomos VP4 y VP7, mientras que en infecciones repetidas se inducen anticuerpos contra epítomos no neutralizantes y con reactividad cruzada con los epítomos VP4 y VP7 o contra otros antígenos como VP6 o proteínas no estructurales como la NSP4, considerada una enterotoxina^{30,35,36}. En humanos, se ha demostrado la existencia de altos niveles de anticuerpos VP6-específicos tanto tras la infección natural como tras la vacunación³⁷. En la protección también jugarían un papel las células T frente a los epítomos de proteínas conservadas del RV^{30,35}.

2.4. Conclusiones

- Los RV son virus sin envuelta lipídica con un genoma de ARN de doble cadena compuesto por 11 segmentos. Se clasifican según las secuencias de los genes que codifican las proteínas de la envuelta que son las que inducen anticuerpos neutralizantes en un sistema de genotipado binomial G (glicoproteína) y P (proteína sensible a la proteasa). Además, actualmente se tiende a clasificar por secuenciación masiva en tres constelaciones: Wa-like, DS-1-like y AU-like.
- Los RV tienen una alta diversidad genética.
- Los genotipos más comunes que se notifican en casos de gastroenteritis son G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] y G12P[8], aunque la diversidad varía según el país y la temporada.
- El genotipo predominante en España entre los años 2006 y 2020 fue G1P[8] (35,4%), seguido del G9P[8] (19,3%) y el G12P[8] (13,4%) con cierta alternancia entre temporadas. En la temporada 2022-2023 el genotipo predominante fue el G3P[8]. Los cambios en la distribución de genotipos deben ser interpretados en el contexto de las fluctuaciones naturales que también se observan en países sin programa de vacunación y que también existían antes de la introducción de las vacunas.
- La infección natural por RV confiere protección frente a infecciones posteriores que se incrementa después de 2 episodios. Esta protección, de rango variable, es acumulativa y no depende de la presencia o ausencia de síntomas de la infección, protegiendo también frente a otros genotipos distintos al causante de cada infección.

3. Carga de enfermedad

3.1. Situación en España

Según lo dispuesto en el Real Decreto 2210/1995³⁸, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), en la Orden Ministerial SSI/445/2015³⁹ y en el Real Decreto-ley 5/2023⁴⁰, la infección por RV no está en la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en España, aunque sí es obligatoria la notificación de los brotes de RV. Además, aquellos laboratorios de diagnóstico microbiológico que voluntariamente participan en el Sistema de Información Microbiológica (SIM), proporcionan información de los casos individualizados de esta enfermedad.

Se han analizado los casos de RV notificados a la RENAVE durante el periodo 1995-2020 y los brotes de RV notificados durante el periodo 2002-2022.

Para conocer la incidencia de hospitalizaciones relacionadas con infección por RV en España y su evolución en los últimos años⁴¹, se ha llevado a cabo una consulta del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), sobre las hospitalizaciones en niños menores de 5 años en las que figuran como causas primarias o secundarias del ingreso hospitalario la gastroenteritis aguda por RV (GEA-RV) desde el año 2000 a 2015 con el código de la CIE-9, 008.61, y del

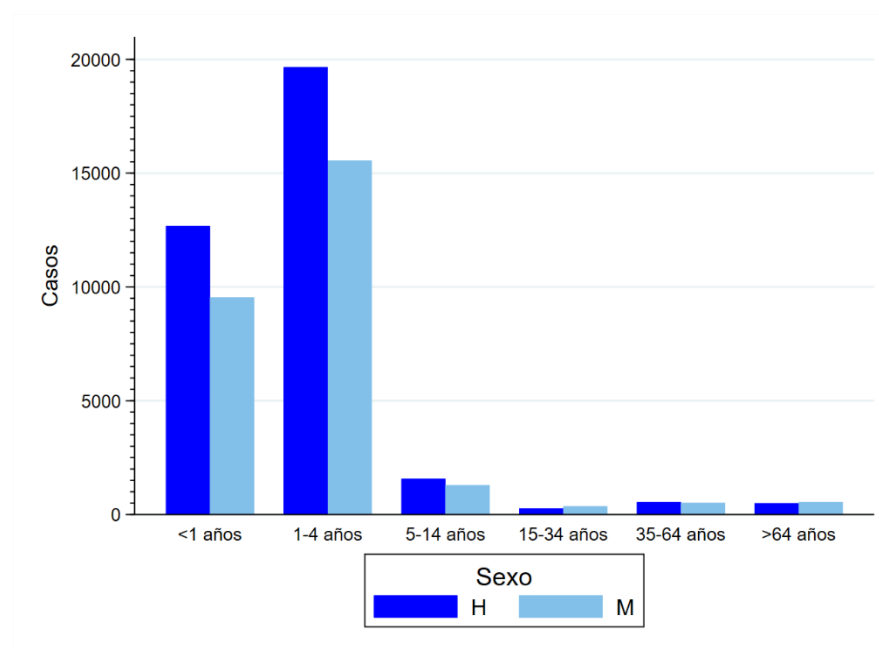
año 2016 a 2021 con el código A08.0 de la CIE-10. Se considera diagnóstico secundario aquél que aparece en cualquier lugar que no sea el de diagnóstico principal, es decir diagnósticos que aparecen en el informe de alta en puestos diferentes al primer diagnóstico.

Casos de rotavirus

Los casos notificados durante el periodo de estudio provenían de distintos laboratorios de microbiología de 9 comunidades autónomas (CCAA): Aragón, Canarias (en el año 2020 sólo notificó hasta la semana epidemiológica 10), Cataluña, Ceuta (sólo notificó en el periodo 2005-2018), Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura (sólo notificó en el periodo 2010-2017), Navarra y País Vasco (no notificó en el año 2020), lo que representa el 42% de la población de España. Las variables analizadas fueron el sexo, la edad (6 grupos de edad: <1, 1-4, 5-14, 15-34, 35-64 y >64 años), la técnica microbiológica empleada en el diagnóstico (detección de antígeno por inmunocromatografía o PCR), y el mes y año de la fecha de laboratorio.

Durante el periodo 1995-2020, se notificaron un total de 69.447 casos (mínimo: 320 casos, año 2020; máximo: 4.288 casos, año 2017), con una mediana de 2.643 casos por año. El 91% de los casos con información disponible eran menores de 5 años y el 56% eran varones (información no disponible en 1% de los casos) (Figura 1).

Figura 1. Distribución de casos de rotavirus por sexo y grupos de edad, España, 1995-2020.



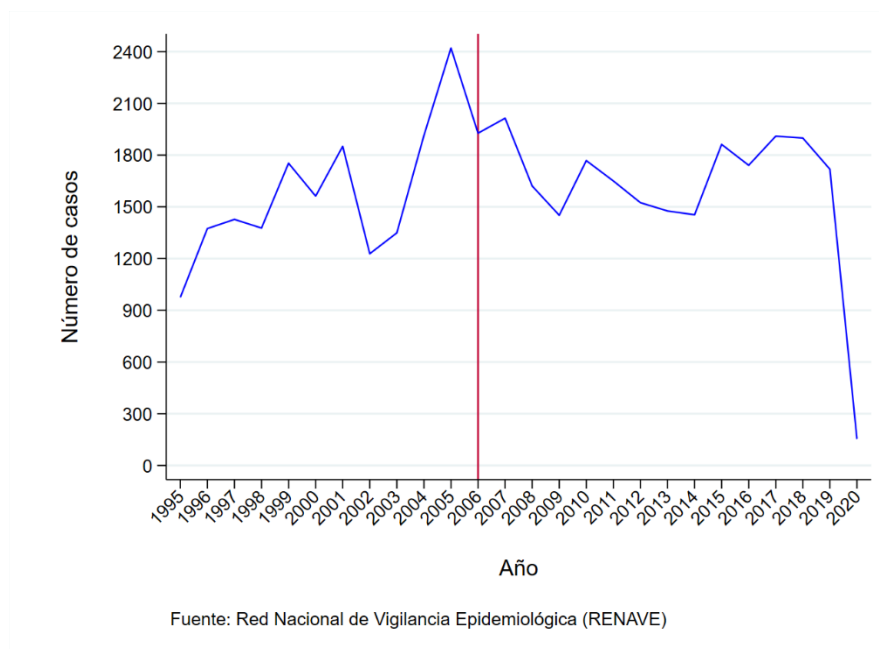
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

La gran mayoría de los casos fueron diagnosticados mediante detección de antígeno del virus en heces (95% casos), aunque a partir del año 2014 se observa un aumento en el número de casos diagnosticados por PCR, pasando de un 9% de casos en ese año a un 24% del total de casos con información en esa variable en el año 2019.

Para describir las tendencias temporales y la estacionalidad se seleccionaron los casos procedentes de laboratorios que hubieran notificado de forma estable durante todo el periodo (N=41.398 casos, 17 laboratorios); siguiendo este criterio, se excluyeron el 100% de casos de Ceuta, Castilla -La Mancha, Extremadura y Navarra. En la Figura 2 se muestra la evolución anual en el número de casos. En el periodo anterior a la comercialización de la vacuna (1995-2005), se observó una tendencia ascendente, alcanzándose un máximo de 2.421 casos en el año 2005. Se apreció una ligera disminución en el número de casos a

partir del año 2006⁴², aumentando posteriormente, con máximo de 1.910 casos en el año 2017. A partir del año 2014 se ha producido un incremento en el uso de las técnicas de PCR para el diagnóstico de la enfermedad que podría afectar de alguna manera al número de casos notificados, ya que son métodos más sensibles que los inmunocromatográficos de detección de antígenos.

Figura 2. Evolución temporal del número de casos de rotavirus en España en laboratorios con notificación estable*, Casos anuales de rotavirus. Años 1995-2020.



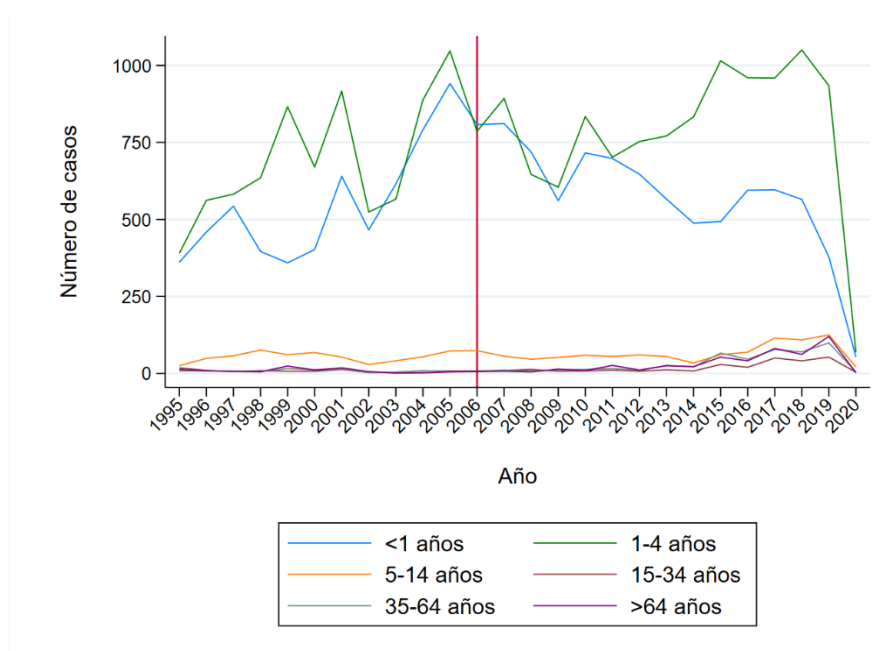
Línea roja: Año de autorización de las vacunas frente a RV.

*PV no notificó en 2020 y Canarias sólo notificó hasta la semana 10 de ese año.

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Analizando el número anual de casos por grupos de edad (Figura 3), se observa que el mayor número de casos notificados se encuentra en la población menor de 5 años. En el periodo 1995-2005, se observó un aumento en el número de casos anuales tanto en el grupo de menores de 1 año como en el de 1-4 años. No obstante, a partir del año 2006, se observa una disminución de casos en menores de 1 año (exceptuando un aumento de casos en los años 2016-2018 ya descrito anteriormente para la población total), mientras que en el grupo de 1-4 años la tendencia es ascendente desde 2010, estabilizándose a partir del año 2015. Este aumento del número de casos en el grupo de edad de 1-4 años puede deberse a que la población no vacunada tiene menos exposición a RV y a lo largo del tiempo forman grupos de población susceptibles de infección.

Figura 3. Evolución temporal del número de casos de rotavirus en España en laboratorios con notificación estable*, Casos anuales por grupos de edad. Años 1995-2020.

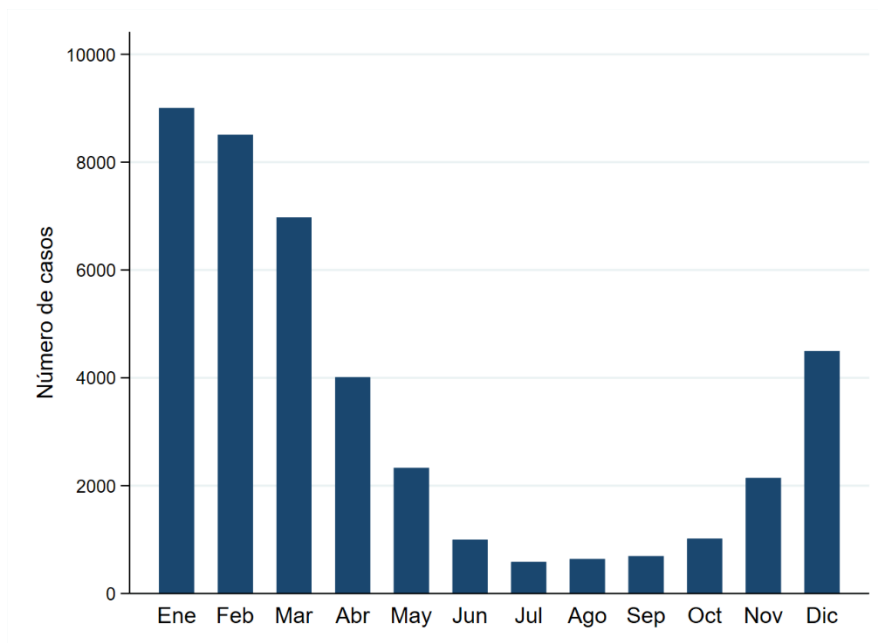


Línea roja: Año de autorización de las vacunas frente a RV.

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

La enfermedad presentó un claro patrón estacional, con mayor número de casos durante los meses fríos del año (Figura 4).

Figura 4. Casos mensuales de rotavirus, España, 1995-2020.



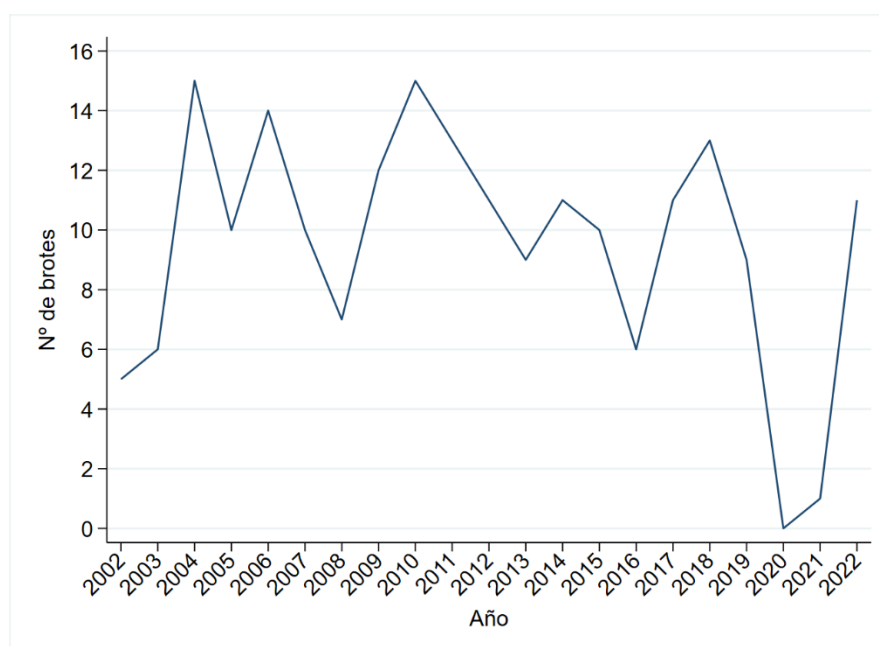
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Brotos de gastroenteritis por rotavirus

En cuanto a los brotes, se analizaron el tamaño (número de casos por brote), los casos hospitalizados y fallecidos por brote, el mecanismo de transmisión, el ámbito de exposición y el grupo de edad de los casos. Para el análisis de los casos hospitalizados se excluyeron los brotes de ámbito nosocomial. Las variables cualitativas se describieron utilizando el número total y el porcentaje, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron la mediana, el rango intercuartílico (RIC) y el rango (mínimo – máximo). Durante los años previos a la pandemia de COVID-19, todas las CCAA excepto Cataluña y Extremadura notificaron brotes a la RENAVE. No obstante, a partir del año 2019 inclusive, se ha producido un retraso en la notificación que puede afectar a la interpretación de los resultados.

Entre los años 2002 y 2022 se notificaron a la RENAVE 199 brotes de GEA-RV, con una mediana de 10 brotes al año (RIC: 5) y un rango de 0 brotes en 2020 a 15 brotes en los años 2004 y 2010 (Figura 5).

Figura 5. Brotes anuales de gastroenteritis por rotavirus, España, 2002-2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

En todos los años, la mayoría de los brotes ocurrieron durante el primer semestre del año. Durante el periodo 2002-2022 hubo 2 CCAA que no declararon brotes de infección por RV: Navarra y la ciudad autónoma de Melilla.

En 179 brotes (89,95%) se informó sobre el posible mecanismo de transmisión: 150 brotes (83,80%) tuvieron lugar por transmisión directa persona-persona, 13 brotes (7,26%) por transmisión alimentaria, 5 brotes (2,79%) por transmisión hídrica, 3 brotes (1,68%) a través del aire y 8 brotes (4,47%) por otros mecanismos sin especificar. Los brotes transmitidos por agua fueron los de mayor magnitud (mediana 106 casos por brote; RIC: 20); estos brotes tuvieron lugar antes del año 2012 y en zonas geográficas determinadas, implicando uno o varios municipios.

En 91 brotes (45,73%) se informó del ámbito de exposición. Destacaron los brotes que tuvieron lugar en centros residenciales de mayores (44 brotes, 48,35%). Estos brotes presentaron un tamaño considerable (mediana de 26 casos por brote, RIC: 22), aunque la mediana de casos hospitalizados fue 0 y no se notificó ninguna defunción. La mediana de la duración fue de 10,5 días (RIC: 8). Se notificaron 18 brotes en guarderías y escuelas (19,78%), y 8 brotes en hogares familiares (8,79%). Se notificaron 5 brotes en los que el ámbito eran distintas zonas geográficas específicas (5,49%), 4 de ellos transmitidos por

agua. Sólo 4 brotes (4,40%) tuvieron lugar en instituciones sanitarias, y 2 brotes (2,20%) en restaurantes, bares u hoteles.

Los 199 brotes notificados incluyeron un total de 5.909 casos, con un rango de casos por brote de entre 2 a 190, y una mediana de 21 casos (RIC: 33). En 137 brotes (70,26%) se informó del número de casos que requirieron hospitalización como consecuencia de la infección, con un total de 172 casos hospitalizados distribuidos en 53 brotes, una mediana de 0 casos hospitalizado por brote (RIC:1) y un rango de 0 a 49 casos hospitalizados por brote. Cabe destacar por el número de hospitalizados un brote en una guardería con 49 hospitalizados de 55 casos notificados. También hay que destacar un brote con 50 casos asociado a transmisión directa nosocomial entre neonatos. En 138 brotes (69,35%) se disponía de información sobre el número de fallecidos; se notificaron un total de 7 fallecidos en 7 brotes. Estos brotes comprendieron los 2 destacados anteriormente (siendo en ambos los casos fallecidos menores de 1 año), 4 brotes en centros residenciales de mayores (solamente en uno de ellos consta la edad, siendo mayor de 65 años), y 1 brote en el que no se especificó el ámbito ni consta la edad.

Se disponía de información sobre la edad de los casos afectados en 89 de 199 brotes (44,73%), y de éstos, hubo 41 brotes con casos en menores de 5 años. En 23 de ellos, estos casos eran menores de 1 año.

Incidencia de hospitalizaciones relacionadas con gastroenteritis por rotavirus en España. Evolución

Los datos de incidencia de hospitalizaciones proceden de los resultados de la búsqueda sobre hospitalizaciones por GEA en el CMBD (Tabla 1 y Figura 6), donde están representadas tanto aquellas con diagnóstico principal GEA-RV como el total de las mismas codificadas como GEA-RV, ya sea como diagnóstico principal o como en el resto de diagnósticos. Es probable que las cifras proporcionadas estén infraestimando la incidencia por la esperable ausencia de identificación del agente causante de las GEAs en una cantidad indeterminada de hospitalizaciones (Anexo 1). Es esperable que durante los primeros años de la primera década de este siglo la codificación de GEA-RV fuera menos exhaustiva, dada la atención creciente hacia las infecciones por RV con la introducción de las vacunas. En cualquier caso, el CMBD ofrece datos de elevada calidad y cobertura, pudiéndose considerar representativo de la casuística atendida en los hospitales de España.

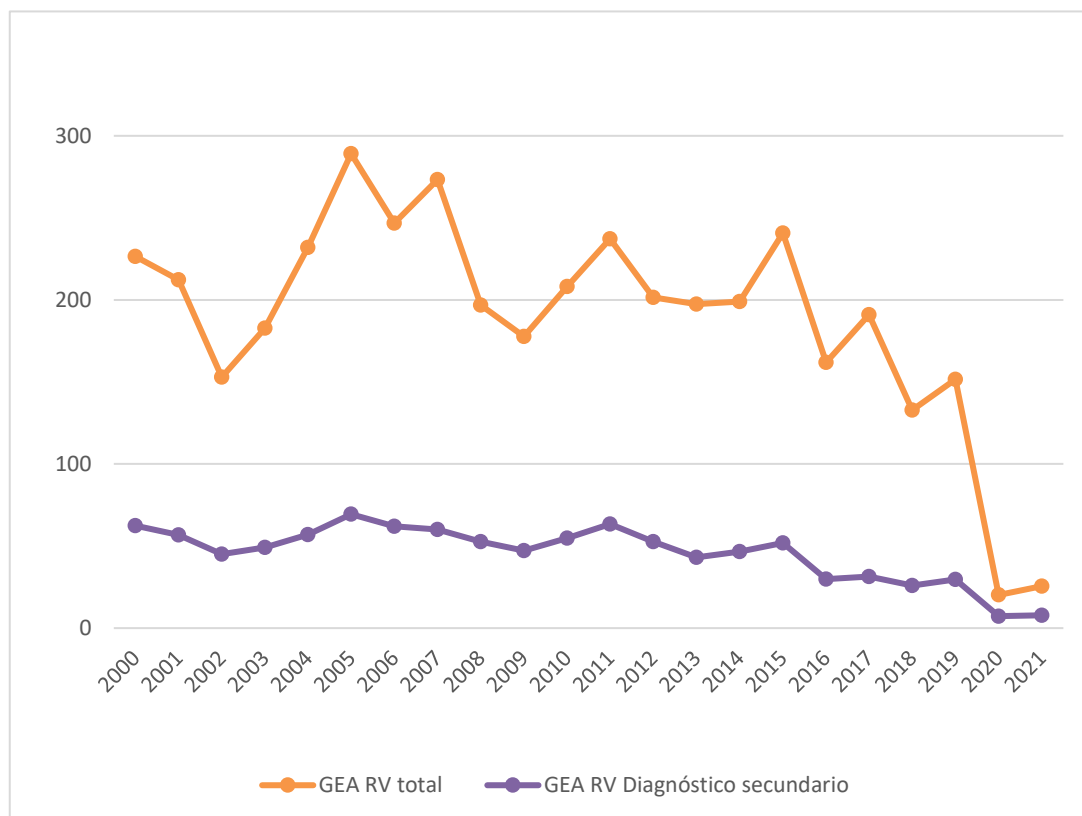
Tabla 1. Hospitalizaciones con diagnóstico de gastroenteritis aguda y gastroenteritis aguda por rotavirus en menores de 5 años*. España, 2000-2021.

Año	Total ingresos	Ingresos GEA	Ingresos GEA-RV	Ingresos por GEA-RV como diag ppal	Población <5 años	IA de hospitalización GEA-RV / 100.000	Proporción GEA-RV/GEA	IA de GEA-RV diag sec / 100.000	Proporción diag sec/total
2000	241.013	26.177	4.177	3.027	1.844.327	226,48	16,0%	62,35	27,5%
2001	240.180	23.841	3.987	2.921	1.878.251	212,27	16,7%	56,75	26,7%
2002	239.993	21.869	2.966	2.094	1.938.556	153,00	13,56%	44,98	29,40%
2003	248.589	22.627	3.693	2.700	2.020.071	182,82	16,32%	49,16	26,89%
2004	245.737	24.147	4.892	3.692	2.108.614	232,00	20,26%	56,91	24,53%
2005	248.808	24.940	6.314	4.798	2.183.847	289,12	25,32%	69,42	24,01%
2006	258.325	26.712	5.560	4.160	2.253.358	246,74	20,81%	62,13	25,18%
2007	254.486	26.223	6.364	4.964	2.328.886	273,26	24,27%	60,11	22,00%
2008	253.879	21.951	4.737	3.468	2.407.250	196,78	21,58%	52,72	26,79%
2009	248.291	19.910	4.400	3.229	2.475.417	177,75	22,10%	47,31	26,61%
2010	237.304	19.876	5.197	3.827	2.496.689	208,16	26,15%	54,87	26,36%
2011	231.999	20.251	5.929	4.343	2.498.449	237,31	29,28%	63,48	26,75%
2012	220.574	19.525	4.989	3.686	2.476.594	201,45	25,55%	52,61	26,12%
2013	207.528	17.962	4.782	3.736	2.422.766	197,38	26,62%	43,17	21,87%
2014	205.727	17.058	4.617	3.535	2.320.613	198,96	27,07%	46,63	23,44%
2015	204.361	17.998	5.432	4.260	2.256.693	240,71	30,18%	51,93	21,58%
2016	228.354	14.292	3.568	2.911	2.202.762	161,98	24,97%	29,83	18,41%
2017	224.516	15.779	4.109	3.435	2.150.640	191,06	26,04%	31,34	16,40%
2018	217.057	12.056	2.798	2.252	2.106.226	132,84	23,21%	25,92	19,51%
2019	211.700	12.815	3.133	2.521	2.067.503	151,54	24,45%	29,60	19,53%
2020	152.404	4.658	398	254	1.970.125	20,20	8,54%	7,31	36,18%
2021	169.215	7.868	482	333	1.887.689	25,53	6,13%	7,89	30,91%

Diag ppal: diagnóstico principal; Diag sec: diagnóstico secundario; GEA: Gastroenteritis aguda; GEA-RV: Gastroenteritis aguda por rotavirus; IA: Incidencia acumulada.

*Fuentes: Instituto Nacional de Estadística (INE) población por edad de 2000 a 2021 y Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para menores de 5 años.

Figura 6. Hospitalizaciones con diagnóstico gastroenteritis por rotavirus por cada 100.000 menores de 5 años en España.



Fuentes: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para menores de 5 años.

Con la información obtenida del Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre la población española según grupos de edad⁴³ se han realizado estimaciones de las incidencias acumuladas de hospitalizaciones y de la proporción de RV sobre el total de ingresos por GEA, que se muestran en la Tabla 1 y Figura 6. Se observa una tendencia desde 2015 hacia la reducción de las hospitalizaciones por GEA-RV que puede ser debida a la extensión de la vacunación frente a RV realizada por prescripción privada. En los años 2020 y 2021 se observa una disminución radical en las hospitalizaciones que puede ser resultado de las medidas de protección tomadas durante la pandemia de SARS-CoV-2. La proporción de casos de RV sobre el total de ingresos por GEA fue aumentando hasta 2015, disminuyendo posteriormente para observarse una reducción de las hospitalizaciones que comenzó en el año 2016, momento en el que se dispuso en el mercado de las dos vacunas frente a RV tras un periodo de suspensión cautelar, desde noviembre de 2010 solo estaba disponible RV5. En cualquier caso, la reducción más importante se observó durante la pandemia de COVID-19.

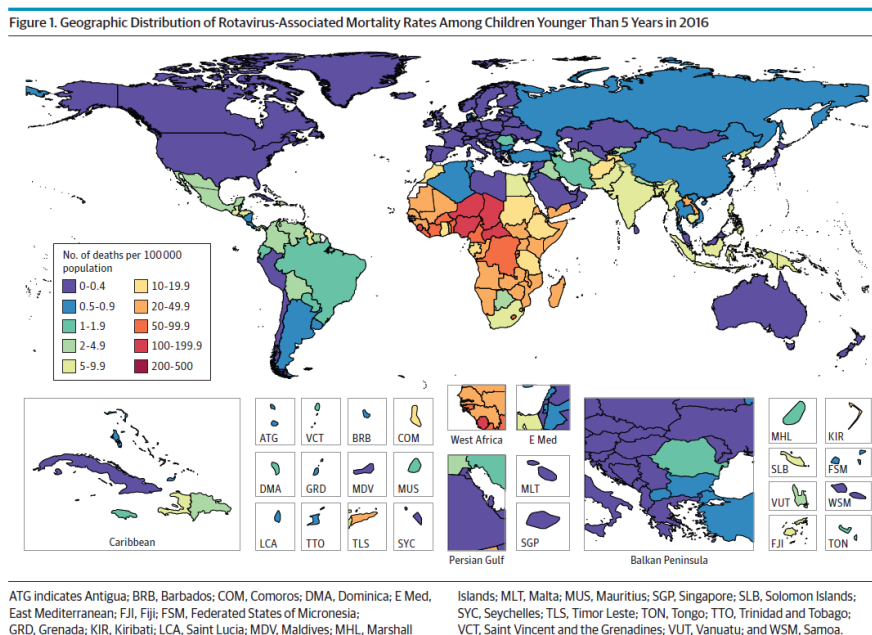
Los estudios de incidencia publicados sobre España presentan metodologías y resultados variados. La revisión realizada por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (*European Centre for Disease Prevention and Control–ECDC*–) incluye datos españoles entre 1996 y 2008 y reporta tasas para España entre 100 y 650 hospitalizaciones al año por cada 100.000 menores de 5 años⁴⁴. La revisión realizada por Díez-Domingo y cols.²⁶ identificó tasas de hospitalización anual por RV entre los 120 y los 480 casos por cada 100.000 menores de 5 años con datos de 1999 a 2008. Estos resultados van en línea con la revisión sistemática sobre estimaciones de hospitalización en países desarrollados⁴⁵, que estimó una incidencia de 544 ingresos anuales por GEA-RV por cada 100.000 menores de 5 años con datos de 2006 a 2018 (intervalo de confianza (IC) 95%: 470-623).

3.2. Situación en otros países

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la segunda causa⁴⁶ de mortalidad infantil (en menores de 5 años) en el mundo⁴⁷ son las enfermedades diarreicas, y la infección por RV es la causa más frecuente de enfermedad diarreica grave en lactantes y niños/niñas pequeños/as⁴⁸.

En 2016 la infección por RV fue responsable de más de 258 millones de episodios de diarrea en población infantil menor de 5 años (intervalo de incertidumbre (II) 95%: 193 millones a 341 millones), y una incidencia de 0,42 casos por niño-año (II95%: 0,30-0,53). La Figura 7 muestra la distribución geográfica de la mortalidad mundial en menores de 5 años⁴⁹.

Figura 7. Distribución geográfica de la tasa de mortalidad infantil asociada a rotavirus en menores de 5 años en 2016.



Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS).

En países de baja renta de Asia y África existe transmisión de RV durante todo el año con períodos de circulación relativamente intensa mientras que en países de alta renta con climas templados se ha observado típicamente una marcada estacionalidad invernal⁵⁰.

Se estimaron las tasas de hospitalización previas a la introducción de la vacuna mediante revisión sistemática y se estratificó por nivel de mortalidad, siendo la mediana de la tasa de hospitalización por RV de 53,5 (RIC: 38,8-76,6) por cada 10.000 menores de 5 años en países con baja mortalidad, de 23,8 (RIC: 21,0-65,9) en países de mortalidad media y de 34,9 (RIC: 27,9-49,0) en países de mortalidad alta⁵¹.

Unión Europea

Alemania es el único Estado Miembro de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE) que tiene la notificación obligatoria de los casos de RV⁵². En uno de los estudios⁵³ llevado a cabo en este país, entre 2001 y 2008, la estimación de la incidencia promedio anual de infección por RV en menores de 5 años fue de 115 por 10.000.

El estudio realizado por Soriano-Gabarró et al.⁵⁴ en 25 Estados Miembros de la UE, cuyo objetivo fue estimar la carga de enfermedad en la población menor de 5 años (23,6 millones de niños) siguiendo un modelo establecido por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*—CDC-)⁵⁵, estimó que la GEA-

RV causaba anualmente en los 25 Estados Miembros casi 700.000 visitas ambulatorias, más de 87.000 hospitalizaciones y 231 muertes, siendo 3 veces más probable una hospitalización por GEA-RV que por otros patógenos. Aunque entre el 25% y el 51% de los pacientes con GEA-RV no recibieron atención médica por tratarse de infecciones leves^{54,56,57}.

Otros estudios publicados^{53,58} en países de la UE estiman que entre el 54% de los menores de 6 años y el 68,5% de la población de 0 a 17 años que padecen episodios de GEA tienen como causa el RV^{59,60}.

Los casos hospitalizados por RV varían en función del tipo de estudio y de la temporada, encontrándose en menores de 5 años una tasa de incidencia de hospitalización de 36 por 10.000 en 2004 a 67 por 10.000⁵³ en 2008 en Alemania y de 48 (IC95%:42,3-54,4) por 10.000 como una tasa anual de hospitalizaciones en el grupo de edad de 0 a 17 años entre 2006 y 2019 en Polonia⁶⁰.

Además, en un 24,1% de los menores de 6 años atendidos en urgencias hospitalarias por GEA, seguidos a lo largo de 2 años, se detectó una coinfección por otros patógenos⁵⁹.

Otros países/regiones

En Australia, la tasa de incidencia en 2017 fue de 29,7 por 100.000 habitantes, más alta que la de 2016 (9,7 por 100 000 habitantes), siendo la diferencia estadísticamente significativa con una razón de tasa de incidencia de 3,1 (IC95%: 2,8-3,3), respecto al 2012, año de mayor número de notificaciones, con un incremento de 1,3 veces (IC95%: 1,2-1,3)⁶¹.

En Canadá, el RV es una causa común de GEA en la infancia, representando entre el 10% y el 40% de toda la GEA infantil. Se estima que el 36% de los casos con GEA-RV consultan a un médico, el 15% visita un servicio de urgencias y el 7% requiere hospitalización. Entre 1 de cada 62 y 1 de cada 312 menores de 5 años necesitarán hospitalización por RV⁶².

A partir de los datos confirmados por laboratorio informados al Programa Nacional de Vigilancia Entérica de población menor de 3 años de edad hospitalizados con RV, en el periodo 2007-2010 se detectó RV entre un 14,7 y un 28,7% de los casos, y a partir de la introducción de la vacuna en diferentes territorios fue disminuyendo a lo largo del tiempo siendo del 7% en 2017⁶³.

Antes de la introducción de la vacuna en EE. UU. el RV era la principal causa de GEA en menores de 5 años⁶⁴, estimándose en el periodo prevacunación (2001-2006) una tasa de hospitalización por GEA-RV de 13 por 10.000 persona-año en niños/niñas de peso normal, de 38 por 10.000 persona-año en niños/niñas de bajo peso y de 43 por 10.000 persona-año en los de muy bajo peso. Mediante análisis⁶⁵ con un modelo dinámico determinista se estimó que antes de la introducción de la vacuna frente a RV la incidencia promedio de casos graves de GEA-RV era de 327 por 10.000 habitantes entre 2000 y 2006.

Revisiones sistemáticas anteriores²⁰ a la vacunación en las que se incluyeron estudios realizados entre 1996 y 2006 en África, estimaron una prevalencia de RV del 25% entre los menores de 5 años con GEA a partir de muestras para la detección del RV. En Sudáfrica⁶⁶, entre 2003 y 2005, se realizó un estudio prospectivo de la carga de la enfermedad en población menor de 5 años que acudieron a un hospital para el tratamiento de la diarrea. Estimó que el RV era responsable de 17.644 a 25.630 hospitalizaciones en menores de 2 años de edad al año, detectándose RV en el 23% (IC95%: 20–25) de las muestras recogidas entre 2002-2014⁶⁷.

En el artículo⁶⁸ publicado a partir de datos de la Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales de Argentina entre 2009-2011, el 28,5% de las muestras de pacientes con diarrea fueron positivas a RV, siendo las muestras mayoritariamente de pacientes menores de 2 años.

En China, a partir del análisis de muestras de menores de 5 años hospitalizados con diarrea entre 2013-2019⁶⁹ se detectó RV en el 37,5%, siendo mayor en el grupo de edad de 24-35 meses (41,3%). En otro estudio⁷⁰ en hospitalizados por GEA hasta los 10 años entre 2015 y 2019 se detectó RV en el 19%. La tasa estimada a partir de las hospitalizaciones relacionadas con el RV fue 14,4 (IC95%, 13–16) por 10.000 niños/niñas, y la tasa de GEA-RV en pacientes ambulatorios fue 149 (IC95%, 145–153) por 10 000 menores de 5 años.

A partir de los datos prospectivos del Center for Disease Control and Prevention en China⁷¹ entre 2012-2013 se detectó RV en pacientes hospitalizados y ambulatorios en el 28,7% y 19,4, respectivamente.

3.3. Conclusiones

- La gran mayoría de los casos de RV notificados en España fueron en menores de 5 años.
- En España, desde 1995 a 2005, periodo previo a la comercialización de las vacunas, se observó una tendencia ascendente del número de casos de RV que desciende ligeramente a partir del año 2006 con un pico en el año 2017. Este aumento es debido al aumento del número anual de casos en el grupo de edad de 1 a 4 años.
- Entre los años 2002 y 2022, en España, se ha notificado una mediana de 10 brotes al año. La mayoría de ellos fueron de transmisión directa persona-persona. Un porcentaje importante de brotes ocurrieron en centros residenciales de personas mayores.
- Las hospitalizaciones por GEA-RV en España presentan una tendencia descendente desde 2015. En los años 2020 y 2021, durante la pandemia de COVID-19, se observa una disminución drástica de hospitalizaciones.
- En países con baja renta la circulación de RV se observa durante periodos más largos, mientras que en los países de alta renta y con clima templado la circulación muestra un patrón de estacionalidad.

4. Vacunas frente a rotavirus

4.1. Composición, indicación y posología

En la Tabla 2 se resumen las características de composición, indicación y posología de ambas vacunas frente a RV.

Tabla 2. Vacunas autorizadas y disponibles en España.

	RV1⁷² (Rotarix®)	RV5⁷³ (RotaTeq®)
Compañía titular	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.	MERCK SHARP & DOHME B.V.
Composición cualitativa	Cepa de RV humano RIX4414 tipo G1P[8] (vivos, atenuados).	RV tipo* G1, RV tipo* G2, RV tipo* G3, RV tipo* G4, RV tipo* P1A[8] * reasortantes de RV humano-bovinos (virus vivos atenuados)
Indicación	Inmunización activa entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la GEA-RV. Inmunización de prematuros de 27 semanas o más de gestación.	Inmunización activa a partir de las 6 semanas a 32 semanas de edad para la prevención de la GEA-RV. Inmunización de prematuros de al menos 25 semanas de gestación.
Posología	Dos dosis: Primera dosis a partir de las 6 semanas de edad. Intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. Administrar la pauta preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe estar finalizada a las 24 semanas de edad.	Tres dosis: Primera dosis a partir de las 6 semanas de edad y no más tarde de las 12 semanas de edad. Intervalos de al menos 4 semanas entre dosis. Completar la pauta a las 20-22 semanas de edad. La tercera dosis se puede administrar hasta las 32 semanas de edad.
Excipientes con efecto conocido	Cada dosis contiene 1.073 mg de sacarosa, 32 mg de sodio, 10 microgramos de glucosa y 0,15 microgramos de fenilalanina	Cada dosis contiene 1.080 mg de sacarosa y 37,6 mg de sodio

Ambas vacunas de virus vivos atenuados se presentan como soluciones para administración oral que pueden utilizarse para inmunizar a prematuros.

En el caso de que se observe o se sospeche firmemente que se ha tomado una dosis incompleta (por ejemplo, el niño/niña escupe o regurgita la vacuna), las fichas técnicas de ambas vacunas indican que puede administrarse una única dosis de reemplazo en la misma visita, pero esta circunstancia no se ha estudiado en los ensayos clínicos. Si el problema se repite, no deben administrarse más dosis de reemplazo.

Se recomienda completar la pauta con la misma vacuna, aunque en situaciones excepcionales en los que no se disponga de la misma vacuna o se desconozca la marca de la dosis previa, se podría completar la pauta con el producto que esté disponible^{64,74-76}.

Ambas vacunas frente a RV se pueden administrar concomitantemente con vacunas pediátricas monovalentes o combinadas conteniendo uno o más de los siguientes antígenos: vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular (DTPa), vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna frente a poliomielitis inactivada (VPI), vacuna frente a hepatitis B (VHB), vacuna frente a enfermedad neumocócica conjugada, vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C conjugada y vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B (aunque en esta última vacuna no existan estudios especialmente diseñados para comprobar la compatibilidad de ambos preparados, se dispone de experiencia con millones de casos en los que se han administrado ambas vacunas sin que se hayan notificado ningún tipo de problema de seguridad/inmunogenicidad). Los ensayos clínicos

demuestran que no se ven afectados las respuestas inmunitarias ni los perfiles de seguridad de las vacunas administradas.

La seguridad y la eficacia de la vacunación en prematuros fue equiparable a las de los nacidos a término.

Aunque tradicionalmente la recepción de inmunosupresores/inmunomoduladores por parte de la gestante era una contraindicación para que el lactante recibiera vacunas atenuadas en los doce primeros meses de la vida, un reciente y amplio estudio de cohortes de niños y niñas expuestos a anticuerpos monoclonales, especialmente anti-TNF, ha mostrado que la vacuna frente a RV es segura en esas circunstancias, no siendo necesaria la determinación rutinaria de las concentraciones séricas de los fármacos en el lactante⁷⁷.

4.2. Contraindicaciones más relevantes

Ambas vacunas están contraindicadas en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, en caso de haber sufrido hipersensibilidad después de una administración anterior de una vacuna frente a RV y en caso de historia de invaginación intestinal.

También están contraindicadas en sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal, antecedente de invaginación intestinal y en sujetos con inmunodeficiencia combinada grave o sospecha de tener inmunodeficiencia.

4.3. Advertencias y precauciones

Se recomienda valorar el riesgo y beneficio de administrar la vacuna en:

- enfermedades gastrointestinales activas (incluyendo diarrea crónica) o retraso en el crecimiento.
- población infantil inmunocomprometida.
- RV5 no dispone de datos de ensayos clínicos en población infantil con infección por VIH. El ensayo clínico con un número limitado de niños VIH positivos asintomáticos o ligeramente sintomáticos a los que se administró RV1 no mostró problemas aparentes de seguridad.

4.4. Reacciones adversas y seguridad de las vacunas frente a rotavirus

Los efectos adversos de ambas vacunas se han estudiado en un amplio número de niños y niñas procedentes de múltiples ensayos clínicos (alrededor de 51.000 niños recibieron RV1 y alrededor de 36.000 niños recibieron RV5), con o sin uso concomitante de otras vacunas pediátricas. Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron pirexia, irritabilidad, diarrea y vómitos, con frecuencias de aproximadamente entre el 1% y el 10%.

Por otra parte, se han publicado varios estudios observacionales en los que se detectaron, con una frecuencia muy baja, reacciones adversas graves relacionadas con las vacunas. A continuación, se resumen algunos de estos estudios:

Invaginación intestinal

Además de evaluarse en los ensayos clínicos precomercialización, se valoró la existencia del riesgo de invaginación intestinal tras la vacunación. Un metaanálisis de 6 estudios de cohortes con 4.506.265 primeras dosis de vacuna y 5 de casos y controles con 9.643 niños publicados hasta mayo 2017, reveló que en los estudios de cohortes se observó un aumento del riesgo de invaginación en los 7 días tras recibir la primera dosis (RR: 3,71 con IC95%: 1,08-12,69) y tras recibir la pauta completa (RR: 3,47 con IC95%: 1,23-9,78). De manera similar, los estudios de casos y controles también encontraron un riesgo incrementado tras

la primera dosis (OR: 8,45 con IC95%: 4,08-17,50) y tras la pauta completa (OR: 1,59 con IC95%: 1,11-2,27)⁷⁸.

Al objeto de disponer de una estimación del riesgo relativo de invaginación en los 7 días tras recibir RV1 o RV5 se realizó un metaanálisis de 5 estudios poscomercialización basados en vigilancia activa y/o pasiva de casos confirmados⁷⁹. La estimación global del riesgo relativo en los primeros 7 días fue de 5,4 (3,9-7,4) para RV1 (3 estudios) y de 5,5 (3,3-9,3) para RV5 (3 estudios). En los 7 días tras la segunda dosis fue de 1,8 (1,3-2,5) para RV1 (4 estudios) y de 1,7 (1,1-2,6) para RV5 (3 estudios).

En un estudio con diseño de intervalos de riesgo autocontrolados -solo vacunados- y de cohortes- lactantes expuestos y no expuestos- se analizaron los casos potenciales de invaginación tras vacunación en EE. UU. entre 2004 y 2011⁸⁰. El análisis incluyó 507.874 y 1.277.556 y 53.668 y 103.098 primeras dosis y dosis totales de RV5 y RV1, respectivamente. El exceso de casos de invaginación por 100.000 receptores de la primera dosis de RV5 estaba significativamente elevado tanto en la ventana de riesgo de los 7 días (riesgo atribuible: 1,1 con IC95%: 0,3-2,7) como en la de los 21 (riesgo atribuible: 1,2 con IC95%: 0,2-3,2). No se apreció aumento de riesgo tras las dosis segunda o tercera. Al ser una muestra limitada, los resultados para RV1 no fueron significativos, aunque en los análisis secundarios sí hubo un riesgo significativo tras la segunda dosis.

En otro estudio con diseño de serie de casos autocontrolados⁸¹ llevado a cabo en Inglaterra con lactantes de 48 a 183 días de vida que habían recibido RV1 y fueron ingresados entre 2013 y 2014 con el diagnóstico de invaginación intestinal, se identificaron 119 casos de los que 39 estaban vacunados entre 1 y 21 días antes del comienzo de la sintomatología clínica. Un aumento de la incidencia relativa de 4,53 (3,34-8,58) y de 2,60 (1,43-4,81) tras la primera y segunda dosis, lo que supone un riesgo atribuible de 1,91 y 1,49 por 100.000 dosis, respectivamente. En un metaanálisis que combinó estos datos con los obtenidos en Australia, México, Brasil y Singapur con esta misma vacuna, la estimación de la incidencia relativa fue de 2,35 (1,45-3,8) y de 1,77 (1,29-2,43) en el periodo de 21 días tras la primera y segunda dosis.

Respecto a RV5 un estudio de cohortes⁸², con datos del Vaccine Safety Datalink, realizado en población infantil estadounidense de 4 a 34 semanas e inmunizados entre 2006 y 2010, se contabilizaron 786.725 dosis de las que 309.844 correspondían a primeras. No se observó un aumento del riesgo de invaginación tras cualquier dosis en la ventana de 30 días tras la vacunación. En este periodo y tras cualquiera de las dosis se observaron 21 casos frente a los 20,9 esperados y tras la primera se observaron 7 casos frente a los 5,7 esperados (tasa estandarizada de incidencia de 1,23 con IC95%: 0,5-2,5).

Tras una revisión de todos los estudios publicados tras la comercialización de ambas vacunas, el exceso de riesgo de invaginación intestinal en lactantes que recibieron alguna de las dos vacunas fue de 1 a 6 casos por cada 100.000 lactantes vacunados⁸³.

Por su parte, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety* –GACVS-) de la OMS en su reunión de diciembre de 2017 revisó la evidencia disponible⁸⁴ respecto a la invaginación intestinal y los datos de seguridad generados en países del África subsahariana y de Sudáfrica. En el *African Intussusception Surveillance Network* que incluía a 7 países que utilizaban RV1 en sus programas de vacunación no se identificó un riesgo incrementado de invaginación tras las primeras o segundas dosis hasta los 245 días de vida. En la monitorización poscomercialización de Sudáfrica no se encontró riesgo tras la primera dosis, aunque se identificó un pequeño riesgo incrementado (aproximadamente doble) en los primeros 7 días tras la segunda dosis, pero sin un aumento global del riesgo en los días 1 a 21 tras esa dosis. Estas diferencias constatadas según países podrían deberse a las distintas edades de vacunación, diferencias en la efectividad vacunal, uso concurrente de vacunas frente a poliomielitis orales o inactivadas o que la vacunación podría ser el desencadenante de la invaginación en un individuo susceptible. En la reunión del GACVS de 2019 se revisó la seguridad de RV5 en países subsaharianos comprobando que no existían datos que apuntaran a un riesgo aumentado significativo de invaginación posvacunal⁸⁵.

En una revisión más reciente, la OMS reevaluó el riesgo de invaginación intestinal reafirmando que ningún ensayo clínico había identificado un incremento del riesgo en

vacunados al comparar con los receptores de placebo¹². No obstante, en las evaluaciones poscomercialización, se ha constatado un riesgo bajo que varía según vacuna y lugar del estudio. En países de alta-media renta se ha documentado un riesgo bajo (exceso de casos de 1 a 6 por cada 100.000 vacunados) tanto para RV1 como para RV5, que no se ha sustanciado en países africanos. Las vacunas fueron bien toleradas en prematuros de menos de 37 semanas, con infección por VIH o expuestos a VIH pero sin infección.

En un estudio de cohortes longitudinal⁸⁶ que siguió hasta los 2 años de edad a 1.858.827 niños y niñas vacunados frente a RV con pauta completa no se asoció un mayor riesgo de vacunación a largo plazo. De hecho, se observó un descenso del riesgo de invaginación (21%) en el segundo año, incluso teniendo en cuenta el periodo de mayor riesgo tras la vacunación, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Ambas fichas técnicas incluyen que los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en varios países de varios continentes con diferentes niveles de renta indican que las vacunas frente a RV conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación. Se han observado hasta 6 casos adicionales por cada 100.000 lactantes en estos países respecto a la incidencia basal de 25 a 101 casos por cada 100.000 lactantes (menores de 1 año de edad) por año, respectivamente. Existe evidencia limitada de un menor incremento del riesgo tras la segunda dosis^{72,73}.

También se indica que, como precaución, se realice un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, sangre en heces, hinchazón abdominal y/o fiebre elevada), principalmente dentro de los 7 días tras la vacunación frente a RV. Y que se debe aconsejar a los padres o tutores que informen rápidamente a su profesional sanitario en caso de presentar dichos síntomas.

Enfermedad de Kawasaki

Con datos del sistema nacional de vacunación de Taiwán y mediante un estudio de diseño de serie de casos autocontrolados se evaluó la enfermedad de Kawasaki en menores de 1 año⁸⁷. Se contabilizaron 2.079 casos de esta patología en 567.726 niños y niñas que habían recibido RV1 o RV5. Se observó un aumento de casos de enfermedad de Kawasaki en los primeros 7 días (IRR: 12,59 con IC95%: 8,07-19,66) y en los días 8 a 21 (IRR: 1,78 con IC95%: 1,00-3,16) tras la primera dosis de RV1 pero no tras RV5. Para esta última vacuna el riesgo fue mayor en la tercera y cuarta semana tras la segunda dosis (IRR: 2,33 con IC95%: 1,35-4,00 e IRR: 1,98 con IC95%: 1,16-3,40, respectivamente). Taiwán junto con Corea y Japón tienen las tasas mundiales más altas de enfermedad de Kawasaki.

Una revisión sistemática con estudios publicados hasta 2018 analizó 13 publicaciones que incluían datos de 164.434 niños y niñas encontrando una incidencia de enfermedad de Kawasaki de 24/100.000 (11,98-48,26) en población infantil vacunada y sin diferencias con los grupos a comparar⁸⁸. La incidencia fue superior en los estudios llevados a cabo en países de Asia-Pacífico. No observaron diferencias entre las dos vacunas. Aunque los datos no sugieren una asociación entre enfermedad de Kawasaki y la vacunación, la interpretación de estos debe realizarse con cautela debido a la baja calidad de la evidencia de alguno de los estudios incluidos.

Enfermedad celiaca

Un estudio de cohortes a escala nacional en Finlandia evaluó el riesgo de padecer enfermedad celiaca tras la vacunación con RV5 en niños diagnosticados entre 2009 y 2014, comparando vacunados y no vacunados en una cohorte de nacidos entre 2009 y 2010⁸⁹. Con 94.437 y 27.213 vacunados y no vacunados, respectivamente, el riesgo relativo ajustado fue de 0,87 (0,7-1,2) lo que sugiere una ausencia de aumento de riesgo después de haber recibido la vacuna RV.

Asimismo, un estudio de cohortes realizado en el Reino Unido con población infantil nacida entre 2010 y 2015, con 880.629 niños y niñas analizados y seguidos entre 6 meses y 7 años

que recibieron RV1 concluyó que la vacunación no incrementa el riesgo de enfermedad celíaca⁹⁰.

Diabetes mellitus tipo 1

Un estudio realizado en EE. UU. comparó el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1 según el estado de vacunación frente a RV⁹¹. Revisando las bases de datos de compañías aseguradoras encontraron 843 diagnósticos de diabetes entre 2.854.571 niños y niñas elegibles. La incidencia acumulada en 10 años fue de 0,25% (0,2-0,3) y entre 1.563.540 niños seguidos hasta al menos los 12 meses de vida, el 66,2% (1.035.198) estaban bien vacunados con RV1 o RV5, el 13,4% (219.057) estaban parcialmente vacunados y el 20,4% (318.285) no habían recibido ninguna dosis. Tras ajustar los hazard ratios no se encontró asociación entre vacunas de RV y diabetes mellitus en la población infantil seguida hasta un máximo de 12 años⁹¹.

Un estudio de cohortes a escala nacional en Finlandia evaluó el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1 en población infantil diagnosticada entre 2009 y 2014, comparando vacunados con RV5 y no vacunados en una cohorte de nacidos entre 2009 y 2010⁸⁹. Con 94.437 y 27.213 vacunados y no vacunados, respectivamente, el riesgo relativo ajustado fue de 0,91 (0,69–1,20) lo que sugiere una ausencia de aumento de riesgo después de haber recibido RV⁸⁹.

Una revisión sistemática y metaanálisis que también evaluó el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1 tras la vacunación frente a RV analizó 7 publicaciones que incluían datos de 5.793.055 niños y niñas concluyó que la vacunación no incrementa el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1⁹².

4.5. Eficacia de las vacunas frente a rotavirus

Los resultados de un meta-análisis⁹³ sobre eficacia frente GEA-RV grave con RV1 indican que reduce los casos en un 86% en el primer año (RR: 0,14; IC95%: 0,06-0,31; I²=77%) y un 87% a los 2 años (RR: 0,13; IC95%: 0,09-0,21; I²=38%). Los resultados al año muestran una heterogeneidad del 77% y a los 2 años del 38%. En cualquier caso, los resultados son claramente significativos. En cuanto a GEA-RV de cualquier gravedad RV1 reduce los casos en un 81% en el primer año (RR: 0,19; IC95%: 0,08-0,47; I²= 86%) y un 66% a los 2 años (RR: 0,34; IC95%: 0,21-0,54; I²= 62%) Ambos resultados también son claramente significativos. RV1 reduce los casos de GEA-RV que precisa hospitalización en un 84% en el primer año (RR: 0,16; IC95%: 0,10-0,27; I²=0%) y un 83% a los 2 años (RR: 0,17; IC95%: 0,11-0,26; I²=0%), los resultados de estos análisis muestran una heterogeneidad del 0%.

Los resultados de eficacia⁹³ con RV5 indican que reduce los casos de GEA-RV grave en un 95% en el primer año (RR: 0,05; IC95%: 0,01-0,19; I²= 0%; 3.273 participantes; 4 estudios) y un 94% a los 2 años (RR: 0,06; IC95%: 0,01-0,39; I²= 41%; 2.596 participantes; 2 estudios). Los resultados a los 2 años muestran una heterogeneidad del 41%. Además, reduce el número de casos de GEA-RV de cualquier gravedad en un 70% tras un período de seguimiento de 1 año (RR: 0,30; IC95%: 0,25-0,37; I²= 10%; 8.644 participantes; 5 estudios) y un 64% tras 2 años de seguimiento (RR: 0,36; IC95%: 0,25-0,50; I²= 0%; 2.280 participantes; 2 estudios). Solo un estudio aportaba información sobre la eficacia de RV5 en las GEA-RV con hospitalizaciones, los datos indican que la vacuna reducía en un 96% los casos de hospitalizaciones por GEA-RV (RR: 0,04; IC95% 0,02-0,10; 57.134 participantes, 1 estudio).

En el conjunto de los ensayos clínicos realizados con las vacunas RV1 y RV5 se demostró eficacia frente a la gastroenteritis producida por los genotipos más comunes de RV G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8], y también con RV1 frente a genotipos poco comunes de RV G8P[4] y G12P[6].

En países en desarrollo se ha observado que la eficacia es generalmente baja para ambas vacunas si se compara con la de países desarrollados siendo esta eficacia menor tanto frente a cepas homotípicas como heterotípicas^{30,94}.

4.6. Efectividad, impacto de la vacunación y duración de la protección

En EE. UU. se realizaron varios estudios de efectividad vacunal (EV) después de la incorporación sistemática de la vacunación, la EV con pauta completa en las temporadas 2007 a 2009 fue del 84% (IC95%: 70-92)⁹⁵, la EV frente a infección por RV con una sola dosis fue del 69% (IC95%: 13-89), del 81% (IC95%: 13-96) con dos dosis y del 88% (IC95%: 68-96) para pauta completa⁹⁶.

En estudios más recientes, entre 2012 y 2013, la estimación de la UE, con cualquier tipo de vacuna, frente a GEA grave en menores de 8 años, tras 7 años con vacunación sistemática, fue del 78% (IC95%: 72-82%). La EV con pauta completa de RV5 fue del 80% (IC95%: 74-84%) y con pauta completa de RV1 también fue del 80% (IC95%: 68-88%). Las estimaciones de EV frente a infección por RV leve, moderada y grave fueron del 67% (IC95%: 48-79%), 78% (IC95%: 70-85%) y 84% (IC95%: 71-92%), respectivamente⁹⁷. Estas estimaciones coinciden con las de otros estudios realizados^{76,98}.

Además, ambas vacunas parecían proteger frente a las 4 cepas predominantes de RV circulantes, incluida G12P[9], que posteriormente surgió como la cepa predominante en los EE. UU.⁹⁹. No hay diferencia estadística en la protección con pauta completa ($p=1,00$) o al recibir cualquier dosis de vacunas ($p=0,292$) al comparar la EV de RV1 y RV5⁹⁷.

En 2007 se incluyó la vacuna de forma sistemática en Bélgica¹⁰⁰. A partir de datos de los diferentes sistemas de información se estimó que, con unas coberturas del 85,8% (IC95%: 83,0-88,2%) para pauta completa en 2012, los casos de infección por RV confirmados por laboratorio disminuyeron un 79,2% durante el periodo 2004-2014 y un 73% de las altas hospitalarias, aunque el número de pruebas solamente disminuyó un 31% en los menores de 5 años. La incidencia media de hospitalizaciones por GEA por cualquier causa disminuyó en un 26,9% (IC95%: 22,1-31,4%) entre el periodo pre y posvacunación. En el caso de las hospitalizaciones por GEA-RV, en el periodo prevacunación, ocurrieron un 21,1% (rango: 20,0-23,1%) frente a un 7,7% (rango: 7,1-8,2%) en el periodo posvacunación. La vacunación también tiene impacto en la duración de las epidemias de RV aunque esta duración depende del método utilizado para determinarlo. La mortalidad por GEA en el periodo 1987-2005 fue entre 1 y 7 muertes por año en menores de 5 años, lo que representa un 0,7 por 100.000 personas-año (rango 0,2-1,1). En el periodo posvacunación (2008-2010), el número anual de muertes varió entre 0 y 3 muertes por año (tasa de mortalidad: 0,2 por 100.000 personas-año).

En Canadá⁶³ se inició la vacunación a partir de 2010, en diferentes tiempos en el territorio. Los datos analizados, durante el periodo de 2010 a 2017, a partir de los casos notificados muestran una reducción del 4% en la última temporada (2016-2017) estudiada, observándose una reducción en el periodo de 48,2 casos por 100.000 personas-año (IC95%: 43,9-52,6).

En Australia (Nueva Gales del Sur), a raíz de un brote de RV, se estimó la EV mediante un análisis de casos y controles a partir de los casos notificados confirmados por laboratorio entre 2010 y 2017. Del total de casos (6 meses a 9 años), el 67% habían recibido dos o más dosis de vacuna. La EV para una dosis fue del 68% y para dos dosis del 73,7%, con variaciones de la estimación según año de estudio y edad⁶¹. Analizando la EV a lo largo del tiempo y a partir de los datos de 2017, las estimaciones de la EV con dos dosis disminuyeron del 89,5% en el primer año tras la vacunación al 77,0% a los 5-10 años posvacunación. Esta disminución podría deberse a la ausencia de exposición natural al virus, que implicaría la no producción de refuerzo de inmunidad a virus homotípicos y heterotípicos.

En Noruega¹⁰¹ se incluyó la vacunación en 2014. Mediante registros poblacionales se estimó una EV frente a hospitalización confirmada por RV del 76% (IC95%: 34-91) en menores de 5 años con controles con test-negativo y del 75% (IC95%: 44-88) con controles comunitarios entre 2009-2018. En el caso de menores de 18 meses la EV fue de 83% (35%-96%). La restricción del análisis a los ingresados durante las temporadas de RV de diciembre a mayo dio como resultado una EV del 79% (IC95%: 29-94). En el periodo posvacunación, las hospitalizaciones por GEA en menores de 5 años se redujeron en un 45% en comparación con los años previos a la vacuna (la tasa de incidencia ajustada fue de 0,55 (IC95%: 0,49-0,61).

En el metaanálisis de Burnett E et al.¹⁰², con artículos publicados entre 2006 y 2019, se estima que la EV de la vacuna RV1 frente a RV confirmado por laboratorio en menores de 12 meses fue del 86% (IC95%: 81–90) en países con baja mortalidad, del 77% (IC95%: 66–85) en países con mortalidad media y del 63% (IC95%: 54–70) en países de alta mortalidad. La EV de la vacuna RV1 en población infantil de 12 a 23 meses de edad fue del 86% (IC95%: 81–90) en países de baja mortalidad, del 54% (IC95%: 23–73) en países de mortalidad media y del 58% (IC95%: 38–72) en países de alta mortalidad. La EV de la vacuna RV5 en menores de 12 meses fue del 86% (IC95%: 76–92) en países con baja mortalidad y del 66% (IC95%: 51–76) en países con alta mortalidad. La EV de la vacuna RV5 en niños y niñas de 12 a 23 meses fue del 84% (IC95%: 79–89) en países con baja mortalidad. La mediana de la EV de la vacuna en países con baja mortalidad fue similar para RV1 (83%; RIC 78–91), RV5 (85%; 81–92) y pautas mixtas (86%; 70–91).

En otra revisión sistemática¹⁰³, a partir de artículos publicados entre 2006 y 2016, para RV1, estimaron la EV según el nivel de mortalidad y la mediana de EV fue del 84% (rango, 19–97%) para 13 estudios de países con baja mortalidad; 75% (rango, –2 a 94%) para 8 estudios de países de mortalidad media; y 57% (rango, 18–69%) para 9 estudios de países con alta mortalidad. Para RV5, la mediana de EV fue del 90% (rango, 63–100%) para 20 estudios de países con baja mortalidad y del 45% (rango, 43–92%) para 7 estudios de países con alta mortalidad.

En un estudio llevado a cabo en Navarra en 2011, la EV de la pauta completa para prevenir GEA-RV fue del 78% (IC95%: 68–85) y del 83% (IC95%: 65–93) para prevenir la hospitalización. No se detectaron diferencias entre las dos vacunas ($p=0,4523$). Ambas vacunas fueron altamente efectivas en la prevención de casos e ingresos hospitalarios por GEA-RV en población infantil¹⁰⁴.

Efectividad de las vacunas frente a distintos genotipos

Un metaanálisis que evaluó diferentes estudios de efectividad de ambas vacunas concluyó que ambas vacunas presentan una EV similar frente a cepas heterotípicas y homotípicas⁹⁴. Observaron que la EV frente a cepas parcial o totalmente heterotípicas no sería significativamente menor de la EV frente a cepas homotípicas. La EV de RV1 frente a la cepa totalmente heterotípica G2P[4] ha sido una preocupación ya que no solo se diferencian en el G/P tipo sino que además pertenecen a diferentes constelaciones genotípicas (G1P[8] es Wa-like mientras que G2P[4] es DS-1-like). Según diversos estudios, a pesar de que RV1 tenga una alta EV (77–85%) frente a G2P[4] durante el primer año de vida en casos de gastroenteritis grave, ésta sí que podría ser algo más baja y con una duración más corta si la comparamos con la EV frente a cepas homotípicas G1P[8]^{94,105}. En México, RV1 demostró tener más del 94% de EV en las GEA-RV con hospitalización hasta los 2 años de edad causadas por la cepa emergente heterotípica G9P[4]¹⁰⁵. En el caso de RV5 también se ha evaluado la EV frente a los distintos genotipos (G1–G4, G9 y G12) y se ha visto que es alta (83%, IC95%: 73–89) aunque algo menor frente a G2 (77%, IC95%: 22–93)¹⁰⁶.

En resumen, los estudios concluyen que ambas vacunas tienen alta EV y niveles comparables de protección frente a las distintas cepas homotípicas incluidas en las vacunas, así como frente a las parcial y totalmente heterotípicas.

Aunque variable, el nivel de protección heterotípica inducida por las vacunas indicaría que los anticuerpos genotipo-específicos que actuarían frente a los epítomos neutralizantes VP4/VP7 no serían los únicos responsables del efecto protector¹⁰⁷. Esta hipótesis estaría apoyada por el hecho de que existe un número limitado de genotipos de RV causantes de gastroenteritis, a escala mundial. Este dato sugeriría que los anticuerpos neutralizantes podrían no ser los únicos responsables de la presión selectiva a largo plazo, ya que en este supuesto bien se favorecería la emergencia de nuevos genotipos o bien se producirían cambios antigénicos progresivos (deriva antigénica) similares a lo que ocurre con el virus de la gripe¹⁰⁸. Sin embargo, sí que se han observado patrones cíclicos de genotipos individuales lo cual encajaría con la existencia de inmunidad homotípica frente a un determinado genotipo predominante en la población. Incluso en este contexto, la introducción de nuevas cepas que expresaran G/P tipos diferentes, no parece estar asociada con mayor gravedad, apoyando así la existencia de mecanismos de protección cruzada más allá de la inmunidad conferida

por anticuerpos neutralizantes genotipo-específicos. Los mecanismos y las dianas antigénicas subyacentes a la protección heterotípica inducida por las vacunas no se conocen bien.

Duración de la protección

Diversos estudios han observado que existe una disminución de la protección con el tiempo tras la vacunación que está relacionada con una inmunidad menguante (*waning immunity*). Esto sucede, sobre todo, en países de baja renta (Kenya, Malawi, Mali, Ghana, Sudáfrica y Bangladesh) donde la eficacia de las vacunas disminuye entre 30-40% el primer y el segundo año de vida¹⁰⁹. Por el contrario, en un estudio de eficacia de la vacuna en Finlandia, muestra que la eficacia es superior al 90% y persiste durante los 5 primeros años de vida¹¹⁰. Las razones de esta disminución de la inmunidad no están del todo claras, aunque no sería únicamente debido a la disminución de anticuerpos inducidos por la vacunación^{109,111}.

Factores que afectan a la efectividad y duración de la protección

Respecto a la protección inducida por las vacunas es importante tener en cuenta que tanto la EV como la duración de la inmunidad conferida por éstas parecen estar relacionadas, al menos en parte, con el nivel socioeconómico (NSE) de los países en los que se han realizado los estudios. Tras la introducción de las vacunas, los estudios de efectividad de ambas vacunas, han concluido que existen diferencias que parecen dependientes del contexto socioeconómico³⁰. Estudios de casos y controles realizados en EE. UU., Australia e Israel, demostraron que RV5 tiene una eficacia del 85 al 90% para prevenir la hospitalización o las consultas en urgencias durante el primer año de vida^{106,112,113}. De manera similar, estudios llevados a cabo en Brasil tras la introducción de RV1 y en Austria tras la introducción de la combinación de RV1 y RV5 observaron cifras de efectividad superiores al 90% en el primer año^{114,115}. Finalmente, en Nicaragua se han notificado cifras de entre el 46 y el 76% de EV frente a la hospitalización o las consultas en urgencias. Los niveles variables de protección observados en los diferentes países no son exclusivos de las vacunas de RV, ya que tanto la vacuna oral atenuada frente a la poliomiелitis como frente al cólera también muestran una eficacia reducida en países con recursos limitados y es probable que las razones sean multifactoriales incluyendo también factores ambientales, víricos y del huésped³⁰.

Efecto indirecto de la vacunación

En Austria, que fue el primer país de Europa en implementar un programa de vacunación universal frente a RV, la incidencia de hospitalizaciones por GEA-RV disminuyó en 2009 en comparación con 2008 y con el período previo a la vacunación 2001-2005. La incidencia de ingresos por GEA-RV disminuyó en todos los grupos de edad, incluidos aquellos que no eran elegibles para la vacunación, lo que sugiere cierta protección comunitaria inducida por la vacunación universal¹¹⁵.

Un metaanálisis realizado a partir de la revisión sistemática de la literatura con artículos publicados entre 2008 y 2014, con el objetivo de medir el impacto la vacuna del RV sobre la morbilidad/mortalidad de la GEA-RV grave, mostró a lo largo de 12 años de seguimiento, una mediana de protección comunitaria (reducción de las hospitalizaciones y/o mortalidad por diarrea) del 22% (IC95%: 19-25%)¹¹⁶.

Un estudio reciente que estima predictores del efecto indirecto concluyó que la vacunación frente a RV puede tener un impacto indirecto, variable según el país. Así, el efecto indirecto contribuyó a aumentar el impacto de la vacuna en todas las regiones OMS, con tamaños de efecto variables en las diferentes regiones, a los 8 años de la introducción de la vacuna. Dichas estimaciones fueron más altas en países que tenían una mayor mortalidad en menores de 5 años, una mayor cobertura de vacunación y tasas de natalidad más bajas. Por otra parte, en el 16% de los países analizados se predijo al menos 1 año con un efecto indirecto negativo, es decir, que se observó efecto más negativo en los no vacunados (mayor morbilidad y mortalidad por la infección) y en los no protegidos por la vacuna. Los efectos

indirectos negativos fueron más frecuentes en los países con mayor tasa de natalidad, menor mortalidad de menores de 5 años y menor cobertura de vacunación^{42,44,117}.

Por todo ello, y dado que aún no existen datos concluyentes acerca de los efectos indirectos o no esperados que puede suponer la vacunación frente a RV en la población pediátrica, se hace necesario continuar investigando al respecto.

Casos en personas vacunadas

Varios estudios describen casos de infección por RV en población infantil con la pauta completa de vacunación, en muestras tomadas al menos 2 semanas después de la última dosis de vacuna (se necesitan 2 semanas después de la vacunación para conseguir inmunidad), en ausencia de otros enteropatógenos¹¹⁸ e independientemente del genotipo que lo cause. En un estudio realizado en Bélgica y en otro en España (Valencia), el porcentaje de pacientes con la pauta completa de vacunación y con infección sintomática por RV, excluidos otros enteropatógenos, alcanzaba el 54,3% y 24,8%, respectivamente^{118,119}. En Zambia y Líbano, donde no se descartaron otros enteropatógenos, los porcentajes fueron del 77,8% y 18,8%, respectivamente^{120,121}.

En un estudio realizado en Estonia¹²² en población infantil de 0 a 4 años se detectaron 18 casos de 339 niños y niñas vacunados (3 casos con pauta incompleta de vacunación RV5). Entre la población vacunada (n = 18) y no vacunada (n = 339) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de la enfermedad. En otro estudio en Alemania si se observan, sin embargo, diferencias significativas en la gravedad de la población entre los que padecen GEA-RV y están vacunados y los que no lo están. Aquellos vacunados fueron menos frecuentemente hospitalizados (23%) que los no vacunados (61%)¹²³.

4.7. Impacto de la introducción de la vacuna en la epidemiología molecular del rotavirus

La enorme diversidad entre las cepas de RV y su constante evolución supone un gran reto para los programas de vacunación. El desarrollo de vacunas frente a este patógeno ha llevado a muchos países a vigilar la distribución de cepas de RV para evaluar si la presión vacunal causa reemplazo en la circulación de genotipos. Sin embargo, es importante señalar que determinar si existen estos cambios en la circulación de genotipos después de la introducción de una vacuna carece de evidencia sólida y es difícil debido a que pueden también ocurrir de manera natural por fluctuaciones evolutivas a lo largo de las sucesivas temporadas epidémicas^{124,125}.

Se ha producido un aumento de genotipos heterotípicos, pero en la mayoría de los casos de manera temporal, similar a la conocida e impredecible variabilidad regional y temporal en la circulación de genotipos observada antes de la autorización de la vacuna. La plausibilidad biológica de un fenómeno de presión selectiva es baja, ya que las vacunas frente a RV no eliminan la circulación de ningún genotipo en particular, además de que la protección frente a la infección no supera el 60% y que la “competencia” entre diferentes genotipos dentro del intestino (como ocurre con el neumococo en la nasofaringe) es improbable¹²⁶. Los cambios en la distribución de genotipos deben ser interpretados en el contexto de las fluctuaciones naturales que también se observan en países sin programa de vacunación y que también existían antes de la introducción de las vacunas²⁵.

En Inglaterra y Escocia se observó que tras la introducción de la vacuna RV1 en sus calendarios de vacunación en 2013, hubo un cambio en el que G2P[4] pasó a ser el genotipo predominante sustituyendo a G1P[8] el cual se había mantenido dominante en las últimas décadas^{127,128}. El mismo cambio (disminución de G1P[8] y aumento de G2P[4]) se observó en otros países como Bélgica, Austria, Alemania e Irlanda que también introdujeron RV1 en sus programas nacionales de vacunación en 2006, 2008, 2013 y 2016, respectivamente^{123,129,130}. De manera similar, después de la introducción de RV1 en Brasil (2006) y varios estados australianos (2007), se observó un dominio del genotipo G2P[4] en comparación con temporadas anteriores^{131,132}. Este predominio de cepas G2P[4] en Brasil,

en partes de Europa y Australia, donde la vacuna RV1 se utilizaba en los programas nacionales de vacunación, hizo cuestionarse en un principio si G2P[4] se seleccionó debido a presión de la vacuna ya que es una cepa heterotípica a la de la vacuna^{133–135}. Sin embargo, datos de otros países en las mismas regiones donde la vacunación no se había introducido, así como de países que usan RV5 (que incluye el genotipo G2), indican también una prevalencia de cepas G2P[4]^{136–140}. Además, en diferentes países se han observado aumentos cada 3-5 años de GEA por G2P[4]^{17,141,142}. En resumen, el aumento de G2P[4] se ha observado tanto en poblaciones vacunadas como no vacunadas sugiriendo así que su incremento no parece estar asociado a la introducción de la vacuna.

En cuanto a RV5 es más difícil "predecir" teóricamente su influencia en la prevalencia de cepas heterotípicas. Los países/regiones que comenzaron a usar esta vacuna observaron también cambios en la circulación de genotipos. En los estados de Australia que comenzaron a usar la vacuna RV5 en 2007 se registró un aumento en el genotipo G3P[8]¹³², fenómeno que también ocurrió en Nicaragua, donde 4 años después de introducir RV5, la frecuencia del genotipo G3P[8] era del 75%¹⁴³. En EE. UU., donde se utiliza más ampliamente RV5, también se observó el desplazamiento de la cepa G1P[8] a G3P[8]²². Pero este incremento de G3P[8] también se observó en poblaciones no vacunadas en diversos países, tal como se ha comentado respecto a la cepa G2P[4]^{144,145}.

Además de los genotipos G/P es importante hacer estudios del genoma completo y analizar la constelación genotípica completa ya que los demás genes podrían tener papeles importantes en la evasión inmune y, por tanto, afectar a la EV de las vacunas¹⁴⁶. Un estudio en Malawi secuenció el genoma completo de las cepas G1P[8] que circularon antes (1998-2012) y después (2013-2014) de la introducción de la vacuna RV1 en 2012. Observaron que todas las cepas prevacuna tenían una constelación genómica Wa-like mientras que las cepas posvacuna la tenían DS-1-like¹⁴⁶. Igual ocurrió en 4 de 7 países de América del Sur y Central con estudios de diversidad genética de RV antes y después de la introducción de la vacuna¹⁴³. En Argentina, Brasil, Colombia y Nicaragua se observó un cambio rápido de cepas Wa-like a DS-1-like.

A pesar de haberse observado cambios en la prevalencia de genotipos tras la introducción de las vacunas en diferentes partes del mundo, la mayoría de estos cambios fueron transitorios y no sostenidos en el tiempo.

En conclusión, la distribución de genotipos ha sufrido fluctuaciones temporales y geográficas y no parece haber ningún patrón indicativo de que esos cambios sean el resultado de la presión vacunal sino más bien el resultado de fluctuaciones naturales^{94,124,147}. Tampoco se han observado que los programas de vacunación frente a RV hayan dado lugar a la emergencia de nuevas cepas que pudieran escapar a la protección de las vacunas. El único factor común observado en muchos países tras la introducción de una u otra vacuna o ambas es que en los años posteriores a la introducción se observa una mayor diversidad de genotipos^{127,130,148}. Sin embargo, es importante señalar que de los más de 100 países que han introducido RV1 y/o RV5 en sus calendarios solo unos pocos cuentan con datos longitudinales de prevalencia de genotipos estables a lo largo de los años y a niveles nacionales pre y posvacunación^{124,143}. Todo esto subraya la importancia de hacer vigilancia de la enfermedad por RV continuada en el tiempo, año tras año y a nivel nacional, identificando los genotipos circulantes tanto antes como después de la introducción de la vacuna. La vigilancia molecular debería ser mediante el genotipado binomial clásico G/P y la obtención de genomas completos, lo cual permitiría detectar la emergencia de cepas que pudieran escapar de la protección de las vacunas⁴⁴.

4.8. Excreción del virus vacunal

En los ensayos clínicos de ambas vacunas se ha visto excreción del virus vacunal en heces con un máximo en los 7 días posteriores a la administración de la dosis. Por este motivo, las vacunas frente a RV deben administrarse con precaución a individuos en contacto estrecho con personas con inmunodepresión.

Cepas derivadas de las vacunas

En un porcentaje variable de vacunados se ha descrito una asociación temporal entre vacunación y diarrea debido a RV derivados de vacuna (RDV)^{125,127,149–152}. En un estudio realizado en el Reino Unido (2013-2016) se analizaron 2.637 muestras positivas a RV, y reveló que 215 (8%) fueron G1P[8] derivados de la vacuna¹⁵¹. En Bélgica, Noruega e Irlanda, donde también tienen RV1 incluida en el calendario, se detectaron prevalencias variables de 1,6% (2007-2018), 21% (2015-2018), y 5,8% (2019), respectivamente, de GEA producidas por RDV^{130,153,154}. En Japón donde RV5 es la vacuna incluida en el calendario de vacunación, la prevalencia de derivados de vacuna fue del 20,4% en el periodo 2012-2015¹⁵².

Según EuroRotaNet, para la temporada 2019-2020²⁵, en el Reino Unido, Austria, España, Finlandia y Alemania también se notificaron muestras de heces con cepas RDV. En el Reino Unido, 199 de las 434 muestras (46%) se identificaron como cepas G1P[8] derivadas de la vacuna RV1. De éstas, 184 cepas se detectaron en menores de 6 meses, 11 cepas en población de 6 a 11 meses y 4 cepas en edades mayores (2 de 12 a 23 meses y 2 de 2 a 4 años). En otro estudio del Reino Unido, también se detectó una gran cantidad de RDV en lactantes menores de 6 meses de edad después de la introducción de la vacunación²⁵. Estos altos porcentajes de detección en el Reino Unido de RDV podrían deberse a la introducción de nuevas técnicas moleculares de detección del RV con mayor sensibilidad en la detección de antígenos, detectando la excreción de cepas vacunales con cargas virales bajas. Alemania, España y Austria notificaron 2, 1 y 3 cepas derivadas de la vacuna G1P[8], respectivamente, todas ellas en población infantil de 4 meses o menos. Austria también notificó 3 detecciones de cepas derivadas de RV5, todas en niños y niñas de 7 meses o menos.

La presencia de RDV en población infantil de 2 a 5 meses podría no ser la causa de la GEA y que simplemente estuvieran excretando la cepa vacunal tras la vacunación. Sin embargo, la presencia de estos RDV en población infantil con GEA, vacunados mayores de 5 meses o no vacunados, podría sugerir una transmisión horizontal a partir de población vacunada o una excreción persistente en casos de inmunosupresión. Se han descrito casos de GEA por transmisión horizontal de RDV en contactos con vacunados e incluso en pacientes sin historia de vacunación o sin ningún contacto aparente con vacunado^{124,149,155,156}. En los casos en los que ningún otro enteropatógeno se detecte en la muestra, se podría inferir que los RDV hubieran revertido el fenotipo atenuado por uno virulento. Dicha reversión podría estar causada por mutaciones¹⁵³ o por reasociación de segmentos genómicos. Así, se han descrito casos de GEA asociada a la vacunación donde tras ser administrada la vacuna se han producido eventos de reasociación entre segmentos de cepas de la vacuna RV5^{149,152,157–159}, o casos de reasociación entre segmentos de virus vacunales (tanto de RV1 como de RV5) con RV wild-type circulantes^{160–164}. En estos estudios se sugiere que estos virus reasortantes habrían adquirido una mayor virulencia que las cepas originales atenuadas de la vacuna. La detección de estos derivados de vacuna tras su introducción en un país tiene importantes implicaciones para los métodos de vigilancia microbiológica ya que es importante distinguir las cepas wild-type de las derivadas de vacuna.

4.9. Conclusiones

- En España hay disponibles dos vacunas frente a RV autorizadas en la UE, RV1 (Rotarix®) y RV5 (RotaTeq®). Son vacunas de virus vivos atenuados que se administran por vía oral.
- Ambas vacunas se pueden administrar en prematuros, RV5 de al menos 25 semanas de gestación a 32 semanas de edad y RV1 de 27 semanas de edad gestacional a 24 semanas de edad.
- Las dos vacunas han mostrado un buen perfil de seguridad, aunque en los estudios poscomercialización se han asociado con un riesgo muy bajo de padecer invaginación intestinal (1-6 casos por 100.000 vacunados tras la primera dosis en la primera semana posvacunación). La vacunación está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y en sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación

intestinal. Es necesario valorar individualmente el riesgo-beneficio en niños y niñas con enfermedad gastrointestinal activa o retraso en el crecimiento e inmunosupresión.

- Los estudios de eficacia y efectividad de ambas vacunas varían entre el 80-95% frente a enfermedad grave y hospitalización. Además, ambas vacunas tienen niveles comparables de protección frente a las cepas homotípicas incluidas en las vacunas y frente a las parcial y totalmente heterotípicas.
- No hay evidencia con más de 15 años desde el inicio del uso de la vacuna de que los programas de vacunación frente a RV conlleven a la aparición y aumento de casos por genotipos no cubiertos por la vacuna. Los cambios en la distribución de genotipos deben ser interpretados en el contexto de las fluctuaciones naturales que también se observan en países sin programa de vacunación y que también existían antes de la introducción de las vacunas²⁵. El reemplazo de los genotipos por la vacunación no tiene una evidencia sólida.
- En los ensayos clínicos de ambas vacunas se ha visto excreción del virus vacunal en heces con un máximo en los 7 días posteriores a la administración de la dosis, aunque no siempre producen clínica. Algunos países han notificado RDV productores de GEA tras la introducción de la vacunación.
- Es importante establecer un sistema de vigilancia de la enfermedad por RV continuada en el tiempo, año tras año y a nivel nacional, para conocer los genotipos circulantes tanto antes como después de la introducción de la vacuna usando tanto el genotipado binomial clásico G/P como de genomas completos, que permitan detectar la emergencia de cepas que pudieran escapar de la protección de las vacunas.

5. Vacunación en otros países

La OMS recomendó, inicialmente, la inclusión de la vacuna frente a RV en los programas de vacunación de aquellos países en los que los datos de eficacia de las vacunas sugirieran un impacto significativo en términos de Salud Pública. Posteriormente, una vez disponibles los resultados de los estudios de África y Asia, amplió la recomendación a todos los países del mundo¹².

Actualmente hay cuatro vacunas comercializadas a nivel mundial: las dos que se pueden adquirir en España (RV1 y RV5), y además Rotavac® y Rotasiil®. En cuanto a su inclusión en los programas de vacunación, actualmente se encuentra incluida en calendarios de vacunación de 125 países y se está planificando su introducción en 16 más¹⁶⁵.

5.1. Vacunación en países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo

Tabla 3. Pautas de vacunación en los países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo. Año 2023¹⁶⁶.

País	Edad de vacunación	Año de inclusión en calendario
Alemania ¹	6 sem, 2 y 3m	2013
Austria ¹	2-6m	2007
Bélgica ¹	2, 3 y 4m	2006
Rep. Checa ¹	6 sem, 2 y 3m	2007
Estonia ¹	2, 3 y 4-5m	2014
Finlandia ²	2, 3 y 5m	2009
Francia ¹	2, 3 y 4m	2023
Grecia ¹	2, 4 y 6m	2011
Irlanda ³	2 y 4m	2016
Italia ¹	6 sem-7m	2017
Letonia ¹	2, 4 y 6m	2015
Lituania ¹	2, 4 y 6m	2018
Luxemburgo	2, 3 y 4m	2020
Noruega ³	6 sem y 3m	2014
Polonia ¹	6 sem-6m	2007
Suecia ¹	6 sem, 3 y 5m	2019

1. RV1 dos dosis. RV5 tres dosis.

2. Uso exclusivo RV5

3. Uso exclusivo RV1

Fuente: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).

En España, a partir de 2019 se recomienda la vacunación en prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional. Castilla y León ha incluido la vacunación en población infantil para aquellas personas nacidas a partir del 1 de enero 2023 con una pauta de dos dosis a los 2 y 3 meses o de tres dosis a los 2, 3 y 4 meses, en función de la vacuna utilizada⁴.

5.2. Vacunación en países desarrollados diferentes a los del Espacio Económico Europeo

Tabla 4. Pautas de vacunación en otros países. Año 2023.

País	Vacuna administrada	Edad de vacunación	Año de inclusión en calendario
Europa fuera del Espacio Económico Europeo			
Reino Unido ^{167,168}	RV1	8 y 12 sem	2013
Norteamérica			
EE. UU. ^{64,169,170}	RV1 RV5	2 y 4 m 2, 4 y 6 m	2006
Canadá ⁶²	RV1 RV5	2 y 4 m 2, 4 y 6 m	2010
Región de Québec (Canadá) ¹⁷¹	RV1 RV5	2 y 4 m (independientemente de la vacuna)	2018-2019
América Central			
México ¹⁷²	RV1	2 y 4 m	2007
Resto de países	RV1	2 y 4 m	
No incluida vacunación en calendario vacunal de Belice, Cuba ni Jamaica			
América del Sur			
En todos los países excepto Venezuela, Surinán, Chile y Uruguay ¹⁶⁵	RV1	2 y 4 m	
Oceanía			
Australia ¹⁷³	RV1	2 y 4 m	2007
Nueva Zelanda ¹⁷⁴	RV1	6 sem y 3 m	2014
Asia			
Japón ¹⁷⁵	RV1 RV5	2 y 4 m 2, 4 y 6 m	Octubre 2020
Israel ¹⁷⁶	RV5	2, 4 y 6 m	2010
Kyrgyzstan	Rotasiil®	(tres dosis)	2019
India	Rotavac® Rotasiil®	(tres dosis)	2016
El resto de países de Asia que tienen introducida la vacunación frente a RV, la vacuna administrada es RV1 con una pauta de dos dosis. Rusia administra RV5 con una pauta de tres dosis ¹⁶⁵			
África			
Actualmente la vacunación frente a RV está introducida o en vías de introducción en todos los países del continente africano en sus programas nacionales de inmunización o a través de GAVI, excepto en Argelia, Túnez, Somalia, Egipto, Guinea Ecuatorial, Gabón, Chad, la República Centroafricana y Sudán del Sur. Las vacunas administradas en los distintos países son RV1, RV5, Rotavac® y Rotasiil® ¹⁶⁵			

5.3. Conclusiones

- Actualmente, la vacunación frente a RV se encuentra incluida en los calendarios de vacunación de 125 países, de éstos 16 países son de la UE/EEE, algunos con más de 7 años de experiencia. EE. UU. es el país con más experiencia acumulada, pues introdujo la vacunación en 2006 y otro de los países con mucha experiencia es el Reino Unido que la introdujo en 2013.
- España recomienda la vacunación en prematuros nacidos desde la semana 25-27 hasta la semana 32 de edad gestacional desde noviembre de 2019.
- En España, Castilla y León introdujo la vacunación frente a RV en personas nacidas a partir del 1 de enero de 2023. Galicia vacuna a partir de octubre de 2023 a todos los nacidos desde el 1 de agosto de 2023.

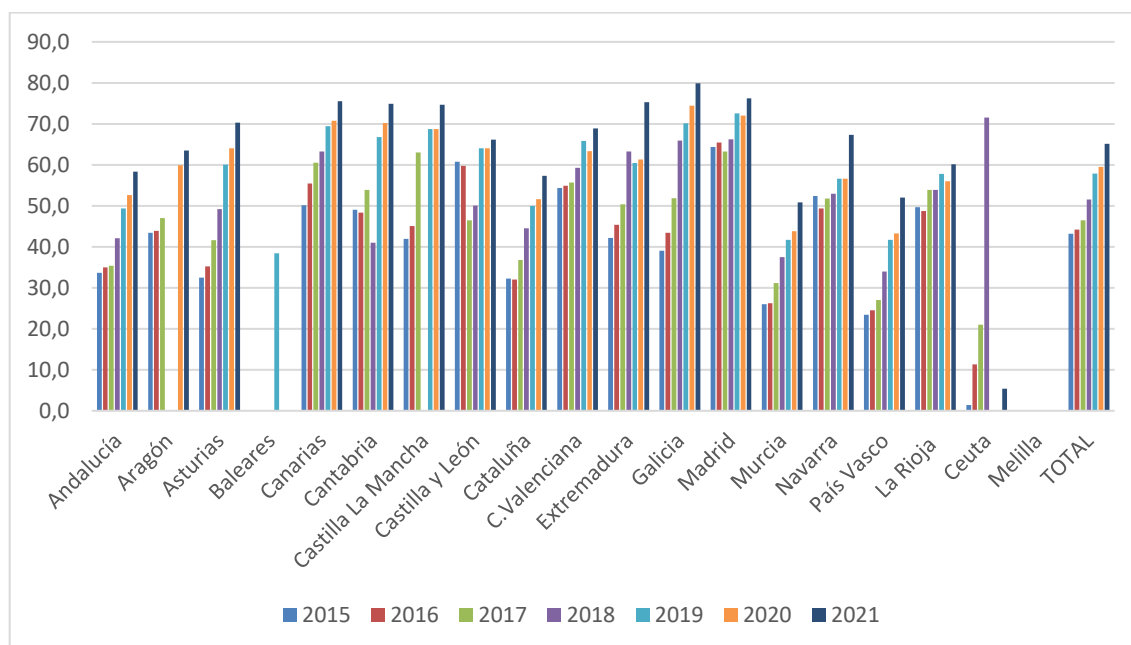
6. Repercusiones de la modificación, incluyendo la aceptación del personal sanitario

6.1. Objetivos del programa de vacunación

Los programas de vacunación en lactantes en España tienen como objetivo alcanzar coberturas de vacunación del 95%, por lo que sería el objetivo en caso de introducir la vacunación frente a RV. Esto permitiría disminuir la hospitalización y el número de consultas por GEA-RV.

En España, las coberturas alcanzadas, con prescripción privada, fueron del 43,2% en la cohorte de 2015, 43,8% en la cohorte de 2016, 44,9% en la cohorte de 2017, 51,5% en la cohorte de 2018, 57,9% en la cohorte de 2019, 59,5% en la cohorte de 2020 y 65,2% en la cohorte de 2021. Las CCAA de Madrid y Galicia son las que tienen las coberturas más altas, superando el 75% (Figura 8).

Figura 8. Coberturas de vacunación por comunidad autónoma y año. España, años 2015-2021.



Fuente: Ministerio de Sanidad.

La vacunación frente a RV se recomienda por prescripción privada por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) desde 2006-2007¹⁷⁷.

En países de la UE/EEE, donde está incluida esta vacuna en calendario, los datos de cobertura notificados varían entre el 60% y el 90%.

Desde el punto de vista de la equidad, en un estudio realizado por Fisabio en la Comunidad Valenciana¹⁷⁸, pendiente de publicación, se encontraron diferencias entre vacunados y no vacunados en las covariables estudiadas. La vacunación se relacionó con la provincia de residencia, hubo mayor porcentaje de vacunados (60%) en la provincia de Valencia respecto a Castellón y Alicante. La cohorte no vacunada presentaba mayor porcentaje de extranjeros (22% frente a 7,1%) y de personas en riesgo de exclusión (15% frente a 5,7%) que la cohorte de vacunados. Asimismo, la cohorte de vacunados tendía a tener una mayor cobertura de otras vacunas que se prescriben de forma privada (vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B: 45% de la cohorte vacunada y el 12% de la cohorte no vacunada; vacunación frente a enfermedad neumocócica conjugada: 80% de la cohorte de vacunados y el 50% de la cohorte de no vacunados). Y, en general, la tasa promedio de visitas a la consulta de pediatría por cualquier causa (11,4 frente a 9,7 por niño/año) y por resfriado común (1,58 frente a 1,24 por niño/año) era más alta (alrededor del 20-30%) en la cohorte de vacunados que en los no vacunados. El porcentaje de niños y niñas con más de 13 visitas al año a atención primaria fue un 12% mayor en el grupo vacunado.

6.2. Cambios en la edad de presentación de la enfermedad

Se desconoce si el virus de la vacuna excretado por lactantes vacunados y transmitido a poblaciones de mayor edad tendrá algún impacto clínico para la inducción o el mantenimiento de la inmunidad, como lo hace la enfermedad natural. Tampoco se conoce si la reducción de la enfermedad por RV en la comunidad tendrá efecto indirecto positivo en otros grupos de edad, reduciendo también la enfermedad grave, particularmente en las personas mayores, aunque en algunos estudios se ha constatado un efecto indirecto positivo reduciendo la carga global de enfermedad en la población⁴⁴.

6.3. Repercusiones logísticas de la introducción

Dado que en España existe un calendario de vacunación estructurado y con una buena coordinación y gestión de su aplicación, la introducción de la vacuna frente a RV no llevaría grandes cambios organizativos asociados ya que, además, existen citas programadas de revisión en los primeros meses de vida en todas las CCAA dentro del Programa de Salud Infantil¹⁷⁹, permitiendo la administración de cualquiera de las dos vacunas¹⁷¹.

Por otra parte, según indica la ficha técnica de ambas vacunas^{180,181}, las dos pueden administrarse concomitantemente con otras vacunas incluidas en el calendario de vacunación infantil. Con respecto a la coadministración con la vacuna frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de cuatro componentes (4CMenB -Bexsero®), aunque no existan estudios especialmente diseñados para comprobar la compatibilidad de ambos preparados como para sustentar la inclusión de este detalle en la ficha técnica, se dispone de experiencia con millones de casos en los que se han administrado en la misma visita sin que haya habido ningún tipo de problema notificado de seguridad/inmunogenicidad. De hecho, existen países, como el Reino Unido, en el que según las recomendaciones del calendario de vacunación oficial se administran en la misma visita la vacuna frente a RV y 4CMenB¹⁸². Dado que, además, la administración es por vía oral, esto permitiría su inclusión en el calendario de vacunación sin necesidad de aumentar el número de consultas por cada niño.

En España, desde el año 2019 se recomienda la vacunación frente a RV en prematuros nacidos entre la semana 25-27, dependiendo de la vacuna a administrar, hasta la semana 32 de edad gestacional. La práctica clínica habitual en prematuros es la administración de la vacuna disponible en ese momento, incluyendo aquellos con edad gestacional inferior a la indicada en las fichas técnicas, previo consentimiento informado por parte de los progenitores o tutores legales.

Vacunación en unidades neonatales

Debido a que son vacunas vivas atenuadas administradas por vía oral, el virus vacunal puede excretarse por vía fecal con posible riesgo de diseminación a otros lactantes o personas de su entorno. La cuantificación de este fenómeno varía según la técnica empleada. Cuando se estudia mediante cultivo de las heces, se detecta virus vacunal en menos del 20% de los vacunados durante los primeros 7-10 días después de la administración de la primera dosis¹⁸³: 17% con RV1 y 8,9% con RV5.

Con las dosis siguientes, la excreción fecal de virus es mínima o nula¹⁸³. La transmisión horizontal del virus vacunal, aun siendo posible^{72,73,184}, no ha sido documentada tras la vacunación en unidades neonatales¹⁸³⁻¹⁸⁷. Por tanto, es recomendable vacunar en las unidades neonatales si procede y no demorar su administración, tomando las medidas higiénicas habituales de control de infecciones.

6.4. Aceptación por parte de los progenitores o cuidadores

Según datos de un estudio realizado en España en el año 2008 sobre conocimientos y actitudes en relación con la vacuna frente a RV con una muestra de 200 padres de niños y niñas ingresados por GEA u otras causas, solo el 37% de los encuestados conocía la existencia de esta vacuna. De ellos, únicamente se la administraría fuera del calendario de vacunación el 52% de los progenitores de los menores ingresados por GEA, cifra que bajaba al 33% en el caso de aquellos de menores ingresados por otras causas distintas de GEA. Respecto al interés de los progenitores frente a una vacuna que pudiera prevenir o atenuar las GEA-RV, el 93% pensaba que era necesario incluir la vacuna en el calendario de vacunación infantil, y el 80% estaría dispuesto a recomendarla a otros padres¹⁸⁸. Estas cifras son muy inferiores a las detectadas a partir de la venta privada de las vacunas y las coberturas de vacunación disponibles en las distintas CCAA que no tienen incluida la vacuna en su calendario infantil sistemático, lo que indica que la situación de aceptabilidad en España parece haber ido en aumento.

En un estudio realizado en Canadá se concluyó que el conocimiento de los progenitores sobre la infección y la vacunación frente a RV es mayor si la vacuna está en el calendario de vacunación y si el profesional sanitario la recomienda¹⁸⁹.

Con respecto a la confianza de la población española en las vacunas de manera global y aquellas incluidas en calendario, España se sitúa, junto con Portugal, entre los países con mayor aceptación hacia las vacunas en general. Este estado de confianza en las vacunas en general apoyaría una buena aceptación de la vacuna frente a RV en caso de su introducción en calendario^{190,191}.

6.5. Aceptación por parte del personal sanitario

La confianza en la vacunación en general de los profesionales sanitarios también es de las más altas: el 98% de los encuestados piensan que las vacunas son efectivas y el 97% que son seguras; además un 100% de los encuestados españoles creen que es importante la vacunación infantil^{190,191}.

El estudio realizado en Canadá concluye que la aceptabilidad de la vacunación frente a RV fue, en general, positiva y no cambió con el tiempo. Tras la implementación del programa específico de vacunación frente a RV, la aceptación por parte de los médicos se mantuvo y aumentó el apoyo al programa por parte de los profesionales de enfermería¹⁸⁹.

Estos datos acerca de la confianza en las vacunas en general entre los profesionales sanitarios, y su facilidad de implementación, sin necesidad de aumentar el número de visitas, apoyaría una buena aceptación de la vacuna frente a RV entre los profesionales sanitarios caso de su introducción en calendario.

6.6. Conclusión

- El objetivo del programa de vacunación frente a RV podría ser alcanzar coberturas de vacunación por encima del 95%, como ocurre con los otros programas de vacunación en lactantes.
- Las coberturas de vacunación frente a RV en España, con prescripción privada, varían entre el 40 y el 70% dependiendo del año y de la comunidad autónoma.
- En general, se observa una buena aceptación por parte de los progenitores o cuidadores y el personal sanitario a la vacunación frente a RV. Su inclusión en el calendario no parece que vaya a tener repercusiones logísticas importantes.
- Desde el año 2019 se recomienda la vacunación frente a RV en prematuros nacidos entre la semana 25-27, dependiendo de la vacuna a administrar, hasta la semana 32 de edad gestacional. La práctica clínica habitual en prematuros es la administración de la vacuna disponible en ese momento, incluyendo aquellos con edad gestacional inferior a la indicada en las fichas técnicas (≥ 25 semanas en RV5 y ≥ 27 semanas en RV1), previo consentimiento informado por parte de los progenitores o tutores legales.

7. Aspectos éticos

Las modificaciones de los programas de vacunación requieren, cada vez más, de una valoración de los aspectos éticos como la percepción de la enfermedad y la aceptación de la vacuna, por parte de la población, de los efectos no deseados que puede ocasionar, los beneficios e inconvenientes que genera la vacunación o las incertidumbres, entre otros.

El derecho a la salud constituye un concepto amplio que puede venir referido a diferentes ámbitos de protección y que presenta tres acepciones: el derecho a la protección de la salud individual y colectiva en sentido estricto, el derecho a la asistencia sanitaria y el derecho a decidir en el ámbito de los tratamientos médicos. Así se recoge en las diferentes normas internacionales y nacionales que regulan tal derecho, destacando la Observación General 14 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales¹⁹² y la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea¹⁹³, cuyo artículo 35 dispone que *“Toda persona tiene derecho a la prevención sanitaria y a beneficiarse de la atención sanitaria en las condiciones establecidas por las legislaciones y prácticas nacionales”*. El propio artículo 43.2 de nuestra Constitución¹⁹⁴ que incorpora al derecho a la protección de la salud la dimensión preventiva y la asistencial: *“Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios”*.

En España, desde el año 2015 se observa una tendencia descendente de la incidencia de hospitalización por infecciones debida a RV y una drástica caída durante la pandemia de COVID-19 por las medidas de contención de la difusión. Las vacunas frente a RV están disponibles desde 2006, pero no se ha incluido en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida salvo en prematuros nacidos antes de la semana 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones.

Sin embargo, la vacunación se está recomendando por prescripción privada con coberturas superiores al 60% en la última cohorte. Esto indica que la ciudadanía confía y acepta y los beneficios que esta vacuna puede aportar para la salud de la población infantil. Recientemente, el 22 de diciembre de 2022⁴ la comunidad de Castilla y León incluyó esta vacunación en su calendario para todos los nacidos a partir del 1 de enero de 2023 de manera unilateral y Galicia, de igual forma, vacuna a partir de octubre de 2023 a todos los nacidos desde el 1 de agosto de 2023. Estos hechos pueden generar un problema de equidad, debido al posible aumento de transmisión del virus en población no vacunada y no expuesta a RV⁴² y en el acceso a la vacuna debido a su elevado precio, que hace que los grupos de población con bajos recursos económicos tengan menores coberturas de vacunación.

La relación entre el NSE y la salud está bien documentada; sin embargo, las pruebas sobre la relación entre el NSE y las infecciones gastrointestinales en países industrializados son limitadas. En un metaanálisis realizado en 2018¹⁹⁵, se concluye que la población infantil de

familias socialmente desfavorecidas tienen mayor riesgo de infección gastrointestinal que aquellos de familias con mayor renta, aunque la heterogeneidad de los estudios fue elevada y la calidad de algunos de ellos baja, según los autores. En otro trabajo realizado en Suecia sobre los determinantes socioeconómicos y geográficos de la atención hospitalaria por gastroenteritis vírica en niños pequeños, se llega a la conclusión de que ciertos indicadores parentales como la edad de la madre (<25 años), el menor nivel educativo y no ser europeo se asociaban a un aumento del riesgo de atención hospitalaria^{196,197}.

Con respecto a los datos sobre cómo afectan los programas de vacunación a la incidencia y las desigualdades socioeconómicas en la atención pediátrica hospitalaria y ambulatoria de la gastroenteritis vírica, éstos todavía son escasos. En un estudio en Suecia¹⁹⁸, cuyo objetivo era investigar hasta qué punto la introducción gratuita de la vacuna frente a RV afectaba a la incidencia y a las desigualdades socioeconómicas en la atención pediátrica, observaron reducciones menores en la utilización de la atención ambulatoria para la población infantil de familias con menor NSE en comparación con aquellos de familias de renta mayor, pero no en los casos más graves de gastroenteritis que requerían hospitalización. En otro trabajo publicado en el Reino Unido¹⁹⁹, en el que se evalúa el impacto de la introducción de la vacuna frente a RV simultáneamente en todos los niveles del sistema sanitario en un área geográfica definida, se demostraron reducciones de la carga de morbilidad gastrointestinal en todos los niveles de atención sanitaria. Además, el impacto de la vacuna fue mayor entre las poblaciones más desfavorecidas, a pesar de la menor aceptación de la vacuna. Los investigadores concluyen que si se da prioridad a la vacunación en las comunidades socioeconómicamente desfavorecidas se obtendrá el mayor beneficio sanitario en términos de carga de morbilidad de la población.

La Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos²⁰⁰ dispone en su artículo 14 que *“2. Teniendo en cuenta que el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social, los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar: a) el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños, ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano”; “d) la supresión de la marginación y exclusión de personas por cualquier motivo”*.

Y el Convenio de Oviedo²⁰¹ dispone en su artículo 3 que: *“Las Partes, teniendo en cuenta las necesidades de la sanidad y los recursos disponibles, adoptarán las medidas adecuadas con el fin de garantizar, dentro de su ámbito jurisdiccional, un acceso equitativo a una atención sanitaria de calidad apropiada”*.

Además, a la vista de lo dispuesto en nuestro ordenamiento jurídico, en concreto, sobre la distribución y priorización de los recursos sanitarios (véase, en especial, el artículo 20.1 parr. 2º de la Ley 16/2003²⁰²), puede afirmarse, que nuestro sistema sanitario incorpora un modelo mixto que, partiendo del principio de igualdad, completa esta visión con los principios de equidad y de protección frente a la vulnerabilidad, así como con los principios de eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéuticas. Por su parte, las autoridades sanitarias actuarán tratando de disminuir las situaciones de desigualdad y con justicia en la distribución y aplicación del programa.

Por tanto, desde el punto de vista ético, los programas de vacunación universal garantizan la igualdad en el acceso de la población a las vacunas y, en particular, a las poblaciones socialmente desfavorecidas.

7.1. Conclusión

- Las vacunas frente a RV están disponibles en España desde 2006. En el año 2019 se recomendó la vacunación frente a RV en prematuros nacidos hasta la semana 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones.
- La vacunación frente a RV se está utilizando en España por prescripción privada con unas coberturas superiores al 75% en la cohorte de 2021. Recientemente, en Castilla y León se ha incluido la vacunación universal de lactantes desde enero de 2023 y en Galicia desde octubre de 2023.

- La población infantil no vacunada y no expuesta a RV podría constituir un grupo de susceptibles creando un problema de equidad al verse más afectados los grupos de población de bajos recursos económicos.

8. Evaluación económica

Se realizó una evaluación económica de la introducción de la vacunación en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida en España. El estudio se solicitó desde el Ministerio de Sanidad a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, coordinada desde el Ministerio, y se adjudicó a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIII)⁹³. En este estudio, publicado en octubre de 2022, se ha realizado un análisis de coste-utilidad con datos fundamentalmente españoles, en el que se ha elaborado de *novo* un modelo de Markov, que permite comparar la estrategia actual de vacunación a población de riesgo con una potencial estrategia de vacunación universal considerando las dos vacunas comercializadas actualmente en España. El modelo compara tres estrategias: 1) no vacunación; 2) vacunación a población de riesgo y 3) vacunación universal.

Se han analizado los resultados que se obtienen tanto con la vacuna RV5 como RV1 desde dos perspectivas, la del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la de la sociedad. El modelo es de ciclos anuales y sigue a una cohorte de recién nacidos hasta el final de la vida. Todos comienzan en el estado no infectado y, en cada ciclo, pueden infectarse, permanecer sin infección o morir.

Se ha asumido un umbral de disponibilidad a pagar por añadir un año de vida ajustado por calidad (AVAC) de entre 22.000 y 25.000 € tal y como se recomienda en el trabajo realizado por Vallejo-Torres et al. para la RedETS²⁰³. Se ha realizado un análisis de sensibilidad determinístico y univariante con todas las variables que sustentan el modelo. El precio de las vacunas que se ha tenido en cuenta es el de venta al público (incluido IVA), es decir, 93,66 € cada dosis de RV1 (pauta completa, 2 dosis, 187,32 €) y 69,50 € cada dosis de RV5 (pauta completa, 3 dosis, 208,5 €).

8.1. Resultados desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud

En la Tabla 5 se muestran los resultados del análisis coste-utilidad bajo la perspectiva del SNS. Se ha estimado el coste y la utilidad media, medida en AVAC, por niño/a que produce cada una de las estrategias a lo largo de toda la vida. El indicador clave es la Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI) que nos permite estimar si una intervención es eficiente, es decir si su RCUI está por debajo del umbral de disponibilidad a pagar.

Se observa que con ambas vacunas ninguna de las dos estrategias de vacunación es eficiente en comparación con la no vacunación, ya que ninguna estrategia consigue un RCUI por debajo del umbral de disponibilidad a pagar (25.000 €/AVAC). Es decir, con los precios y parámetros considerados en el modelo ninguna estrategia es coste-útil. Por ejemplo, se observa que pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal bajo la perspectiva del sistema de salud conseguiría añadir un AVAC a un coste medio de 78.705 € con RV1 y 90.692 € con RV5, lo cual está muy por encima del umbral de disponibilidad a pagar considerado.

Tabla 5. Resultados del análisis coste-utilidad desde la perspectiva del sistema nacional de salud.

Estrategia	Coste medio (€)	Coste incremental (€)	Utilidad media (AVAC)	Utilidad incremental (AVAC)	RCUI*
No vacunación	35,32		30,64		
1. Vacunación a población de riesgo vs no vacunación					
Población de riesgo con RV1	36,25	0,93	30,65	0,0000183	51.134
Población de riesgo con RV5	36,43	1,11	30,65	0,0000184	60.436
2. Universal vs no vacunación					
Universal con RV1	176,24	140,92	30,65	0,0017969	78.424
Universal con RV5	197,67	162,34	30,65	0,0017962	90.382
3. Universal vs población de riesgo					
Universal con RV1	176,24	139,99	30,65	0,0017786	78.705
Universal con RV5	197,67	161,23	30,65	0,0017778	90.692

*RCUI: razón coste-utilidad incremental.

8.2. Resultados desde la perspectiva de la sociedad

En la Tabla 6 se presentan los resultados desde la perspectiva de la sociedad en su conjunto. Esta evaluación incluye, además de los costes sanitarios, los costes no sanitarios y costes indirectos. Desde esta perspectiva, la comparación entre la estrategia de no vacunación y vacunación a población de riesgo con RV1 resulta eficiente (RCUI de 23.638 €/AVAC). Ninguna de las otras estrategias o comparaciones resultan eficientes. En la tabla se observa que la vacunación universal resulta ineficiente con las dos vacunas y en comparación con cualquiera de las otras dos estrategias. Pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal bajo la perspectiva social conseguiría cada AVAC adicional a un coste medio de 57.631 € con RV1 y 69.068 € con RV5, valores que se encuentran por encima del umbral.

Tabla 6. Resultados del análisis coste-utilidad desde la perspectiva social.

Estrategia	Coste medio (€)	Coste incremental (€)	Utilidad media (AVAC)	Utilidad incremental (AVAC)	RCUI (€/AVAC)
No vacunación	95,46		30,65		
1. Vacunación a población de riesgo frente a no vacunación					
Población de riesgo con RV1	95,896	0,43	30,65	0,0000183	23.638
Población de riesgo con RV5	96,05	0,59	30,65	0,0000184	32.008
2. Universal vs no vacunación					
Universal con RV1	198,39	102,94	30,65	0,0017969	57.285
Universal con RV5	218,83	123,38	30,65	0,0017962	68.687
3. Universal vs población de riesgo					
Universal con RV1	198,39	102,50	30,65	0,0017786	57.631
Universal con RV5	218,83	122,79	30,65	0,0017778	69.068

8.3. Eventos evitados

El modelo de evaluación económica construido nos proporciona estimaciones de eventos evitados para cada una de las estrategias. En resumen, estos datos nos indican que pasar de la no vacunación a la vacunación a población de riesgo evitaría entre un 2,9% y un 3,4% de las hospitalizaciones según si la vacunación fuera con RV1 o con RV5. También nos indican que pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal permitiría reducir entre un 63,5% y un 65,6% las hospitalizaciones por GEA-RV para la vacunación con RV1 o con RV5, respectivamente.

Se observa, por tanto, que la estrategia de vacunación a población de riesgo tendría una repercusión muy baja en cuanto a prevención de eventos clínicos. Sin embargo, la vacunación universal tendría un alto impacto.

8.4. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad realizado sobre todos los parámetros del modelo nos indica que la evaluación es robusta al no haber ninguna variable, salvo el precio, que dentro de los rangos identificados en la revisión de la literatura modifique los resultados de forma sustancial. Modificaciones del precio importantes consiguen que la vacunación universal sea eficiente cuando se compara con la situación actual (vacunación a población de riesgo), es decir que se consiga añadir AVAC a un coste menor que el umbral de disponibilidad a pagar.

En la Tabla 7 se muestran los valores de precio por debajo de los cuales la vacunación universal sería una estrategia eficiente en comparación con la vacunación a población de riesgo.

Con la vacuna RV1 la vacunación universal sería eficiente con precios de pauta completa entre 67,25 € y 118,20 € según la perspectiva y umbral que se adopte. En el caso de la vacuna RV5, los precios de la vacunación completa que harían eficiente la vacunación universal oscilarían entre 62,70 € y 115,50 € según la perspectiva y umbral que se adopte.

Tabla 7. Valores de precio de la pauta completa de vacunación que harían eficiente la vacunación universal en comparación con la vacunación a población de riesgo.

	Perspectiva SNS		Perspectiva social	
Umbral RCUI	22.000 €/AVAC	25.000 €/AVAC	22.000 €/AVAC	25.000 €/AVAC
RV1	67,25 €	73,58 €	111,85 €	118,20 €
RV5	62,70 €	69,10 €	108,70 €	115,50 €

SNS: Sistema Nacional de Salud. RCUI: razón coste-utilidad incremental.

8.5. Impacto presupuestario

En la Tabla 8 se ofrece el resultado del análisis presupuestario. Se ha calculado el gasto anual que supondría para el SNS la implementación de las distintas estrategias de vacunación. El presupuesto para la estrategia actual de vacunación a población de riesgo, se estima con la población estimada y los costes actuales. El impacto presupuestario anual neto de la vacunación universal se calcula restando al presupuesto de la vacunación universal el gasto presupuestario actual (vacunación a población de riesgo). Lo mismo se hace con las estimaciones de impacto presupuestario con las reducciones de precio.

Tabla 8. Estimación del impacto presupuestario de la vacunación universal con distintos precios de la vacuna.

	Vacunación a población de riesgo		Vacunación universal		Vacunación universal con menor precio (rango inferior)		Vacunación universal con menor precio (rango superior)	
	RV1	RV5	RV1	RV5	RV1	RV5	RV1	RV5
Población (nacidos 2021)	337.380	337.380	337.380	337.380	337.380	337.380	337.380	337.380
Población prevista vacunación*	2.945	2.945	319.499	319.499	319.499	319.499	319.499	319.499
Precio vacunación completa (€)	187,32	208,50	187,32	208,50	67,25	62,70	118,20	115,50
Coste administración completa (€)	6,00	12,00	6,00	12,00	6,00	12,00	6,00	12,00
Presupuesto anual bruto SNS** (€)	569.391	649.445	61.765.520	70.449.499	23.403.291	23.866.565	39.681.758	40.736.105
Impacto presupuestario anual neto SNS*** (€)			61.196.129	69.800.054	22.833.901	23.217.120	39.681.758	40.086.660

* Ajustado según población de riesgo y cobertura prevista; ** Coste programa vacunación año 2021; *** Impacto presupuestario anual para el SNS en comparación con la vacunación a población de riesgo.

Con los actuales precios de las vacunas, la vacunación universal supondría un incremento presupuestario entre 61,2 y 69,8 millones de euros anuales según se realice con RV1 o con RV5.

Si se reducen los precios hasta el nivel más bajo resultante del análisis de sensibilidad el impacto podría bajar hasta 22,8 millones de euros con RV1 y hasta 23,2 millones de euros con RV5. Si se reduce hasta el nivel superior supondría un impacto anual de 39,7 millones de euros con RV1 y de 40,1 millones de euros con RV5.

8.6. Revisión bibliográfica

Los resultados de la revisión sistemática realizada en relación con los estudios de coste-utilidad realizados en países de nuestro entorno se muestran en la Tabla 9. Se han identificado 16 estudios que comparan los resultados de la vacunación universal y la no vacunación. Se observa que una amplia mayoría de ellos concluyen que la vacunación universal sería eficiente. Solo en 3 de los 16 estudios, la RCUI obtenida es claramente desfavorable a la estrategia de vacunación universal. En 5 estudios se ofrecen resultados separados para RV1 y RV5, siendo la RCUI en todos ellos más favorable a RV1.

Tabla 9. Resultados de la revisión sistemática de estudios coste-utilidad que comparan vacunación universal con no vacunación

Estudio	País	RCUI (€/AVAC) caso base	Umbral RCUI (€/AVAC)	Conclusiones de los autores	Población diana
Bilcke 2009 ²⁰⁴	Bélgica	RV1: 7.575 RV5: 30.227	50.000	Eficiente	Universal
Perez-Rubio 2011 ²⁰⁵	España	RV1: 23.435 RV5: 45.624	30.000	Eficiente sólo RV1	Población de riesgo
Imaz 2014 ²⁰⁶	España	RV5: 210.197	30.000	No eficiente	Población de riesgo
Yamin 2016 ²⁰⁷	Francia	RV5: 39.500	50.000	Eficiente	No incluida
Goossens 2008 ²⁰⁸	Países Bajos	RV1: 28.488	No establecido	Eficiente	Vacunación a población de riesgo
Rozenbaum 2011 ²⁰⁹	Países Bajos	RV5: 46.717	No establecido	No concluyente	Población de riesgo
Bruijning-Verhagen 2018 ²¹⁰	Países Bajos	51.277 (ambas vacunas)	No establecido	No concluyente	Población de riesgo
Tilson 2011 ²¹¹	Irlanda	RV1: 112.048 RV5: 119.298	20.000	No eficiente	Universal
Chodick 2009 ²¹²	Israel	RV1: 8.328 RV5: 23.233	23.540	Eficiente	Universal
Panatto 2009 ²¹³	Italia	RV1: -41.114 (Dominante)	50.000	Eficiente	Universal
Sato 2011 ²¹⁴	Japón	6.800 (ambas vacunas)	47.236	Eficiente	Universal
Itzler 2013 ²¹⁵	Japón	RV5: 18.561	46.000	Eficiente	Universal
Hansen-Edwards 2017 ²¹⁶	Noruega	RV1: 47.447 RV5: 52.709	73.444	Eficiente	Universal
Milne 2009 ²¹⁷	Nueva Zelanda	RV5: 26.584	No establecido	Eficiente	Universal
Jit 2007 ²¹⁸	Reino Unido	RV1: 86.522 RV5: 113.377	42.500	No eficiente	Universal
Martin 2009 ²¹⁹	Reino Unido	RV1: 16.676	29.100 42.500	- Eficiente	Universal

* RV1: vacuna monovalente (Rotarix®); RV5: vacuna pentavalente (RotaTeq®).

Los resultados de eficiencia dependen del umbral de disponibilidad a pagar que se haya asumido, así la mayoría de estudios con umbrales por encima de 40.000 €/AVAC obtienen que la vacunación universal frente a RV es coste-efectiva. En cambio, los países con umbrales similares al de España, en torno a 30.000 €/AVAC no obtienen que las vacunas sean coste-efectivas. En la revisión sistemática de estudios económicos se encuentran algunas excepciones, que se pueden explicar por separado, en el caso del estudio de Chodick et al.²¹² el modelo sigue una cohorte de 146.000 niños y niñas e incorpora el concepto de costes por muerte prematura por encima de los 200.000 € por muerte y añade una tasa de letalidad por RV de 0,6% sigue siendo muy baja, pero es más alta de la considerada en el modelo llevado a cabo por la AETS-ISCIII para el Ministerio de Sanidad.

Por otro lado, el estudio español de Perez-Rubio et al.²⁰⁵ también obtiene que RV1 es eficiente, tras seguir una cohorte mucho menor, con 100.000 niños y niñas y una tasa de hospitalización por RV también mucho mayor que la del modelo presentado por AETS-ISCIII (4,8 frente a 3,2/ 1.000 menores 5 años).

Solo en 1 de los 16 estudios, llevado a cabo en Holanda²¹⁰, se evalúa además la estrategia de vacunación a población de riesgo, si bien se aplica a un conjunto de población de riesgo más amplio que el incluido en la estrategia actualmente vigente en España. En este caso, los resultados indicaron que la vacunación a población de riesgo sería más eficiente que la no vacunación, y que la vacunación universal sería ineficiente en comparación tanto con la vacunación a población de riesgo como con la no vacunación.

8.7. Conclusión

- En España, con los precios actuales de las vacunas, la vacunación universal no sería eficiente con ninguna de las dos vacunas y bajo ninguna de las dos perspectivas, ya sea la del SNS o la social.
- Con los precios actuales, la vacunación a población de riesgo sería eficiente únicamente desde la perspectiva social y con RV1. No sería eficiente con RV5 ni sería eficiente bajo la perspectiva del SNS.
- El análisis de sensibilidad indica que el modelo de evaluación económica elaborado es robusto al no haber ninguna variable, salvo el precio, cuyas modificaciones hagan eficientes las estrategias evaluadas.
- El precio de la pauta completa de vacunación entre 67,25 y 73,58 € para RV1 y entre 62,7 y 69,10 € para RV5 harían eficiente la vacunación universal desde la perspectiva del SNS.
- Desde la perspectiva social, el precio de la pauta completa que harían eficiente la vacunación universal estaría entre 111,85 y 118,20 € con RV1 y entre 108,70 y 115,50 € con RV5.
- Con las reducciones de precio resultantes del análisis de sensibilidad, la implantación de la vacunación universal supondría un impacto presupuestario anual para el SNS de entre 22,8 y los 39,7 millones de euros anuales con RV1, según el precio adoptado (67,25 ó 118,20 € vacunación completa), y entre los 23,2 y los 40,1 millones de euros con RV5 según precio (62,70 ó 115,50 €).

9. Consideraciones clave

1. Los rotavirus (RV) pertenecen al género *Rotavirus*, familia *Reoviridae*. Son virus ARN, con alta diversidad genética. Se pueden clasificar según secuencias de los genes que codifican las proteínas G (glicoproteína) y P (proteína sensible a proteasa) o por secuenciación masiva en tres constelaciones: Wa-like, DS-1-like y AU-like.
2. En los países de alta renta y clima templado se observa una estacionalidad de la incidencia, con mayor número de casos en los meses de invierno. En los países de baja renta, la transmisión es intensa durante todo el año y la mortalidad es alta.
3. La infección natural por RV confiere protección de magnitud variable frente a infecciones posteriores. La protección se incrementa con cada episodio y no depende de la sintomatología, proporcionando también protección frente a otros genotipos distintos al causante de la misma.
4. En España, la infección por RV no está en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, aunque sí que es obligatoria la notificación de los brotes.
5. En el periodo 1995-2020 se notificaron de manera voluntaria al SIM un total de 69.447 casos de infección por RV en España (datos de 9 CCAA, que representan el 42% de la población de España). La gran mayoría ocurrieron en menores de 5 años. Desde 1995 a 2005, periodo previo a la comercialización de la vacuna, se observó una tendencia

ascendente. A partir del año 2006, año en que las vacunas estuvieron disponibles en España, se aprecia una ligera disminución del número de casos, que aumenta en el año 2017. Este aumento se debió a un incremento del número anual de casos en el grupo de 1 a 4 años que podría explicarse por una menor exposición al virus salvaje circulante en las primeras etapas de la vida. Se desconoce, por otra parte, si la vacunación universal podría inducir un efecto indirecto.

6. Las hospitalizaciones por GEA-RV en España siguen una tendencia descendente desde el año 2015, año en el que la incidencia acumulada fue de 240,71 hospitalizaciones por 100.000 habitantes, para descender en los años 2020 y 2021 (coincidiendo con la pandemia por COVID-19), con una incidencia acumulada de 20,20 y 25,53 hospitalizaciones por 100.000 habitantes, respectivamente.
7. El genotipo predominante en España, con carácter general, en la mayoría de las temporadas epidémicas ha sido el G1P[8] (35,4%) seguido del G9P[8] (19,3%) y G12P[8] (13,4%) con cierta alternancia entre temporadas. En la temporada 2022-2023 el genotipo predominante a nivel nacional fue G3P[8] (87,5%) según datos del Centro Nacional de Microbiología. La variación en la circulación de genotipos a lo largo del tiempo se interpreta en el contexto de fluctuaciones naturales.
8. En España hay disponibles dos vacunas frente a RV, ambas de virus vivos atenuados y de administración por vía oral: RV1 (nombre comercial Rotarix®) y RV5 (nombre comercial RotaTeq®), disponibles desde el año 2006. Ambas vacunas, según ficha técnica, se pueden administrar en prematuros, RV5 de 25 semanas de edad gestacional a 32 semanas de edad y RV1 de 27 semanas de edad gestacional a 24 semanas de edad.
9. RV1 y RV5 presentan un buen perfil de seguridad, aunque se han asociado a un mínimo incremento del riesgo de padecer invaginación intestinal (1-6 casos/100.000 vacunados). Este riesgo es mayor tras la primera dosis y en la primera semana posvacunación.
10. La efectividad de la pauta completa frente a GEA-RV fue del 78% y frente a hospitalización del 83% en un estudio realizado en Navarra en 2011. Estos resultados están en línea con otros estudios que muestran que la eficacia y efectividad vacunal de RV1 y RV5 varía entre el 80-95% frente a GEA-RV grave y hospitalización. Además, ambas vacunas muestran niveles comparables de protección frente a las cepas homotípicas incluidas en ellas y también frente a otras parcial y totalmente heterotípicas.
11. No hay evidencia hasta la fecha de que los programas de vacunación frente a RV conlleven a la aparición y aumento de casos por genotipos no cubiertos por la vacuna.
12. En los ensayos clínicos de ambas vacunas se ha observado excreción del virus vacunal en heces hasta 7 días posadministración, generalmente asintomática.
13. La vacunación frente a RV se encuentra incluida actualmente en los calendarios de vacunación de 125 países, entre ellos 16 de la UE/EEE. EE. UU. y Reino Unido son de los países con más experiencia acumulada en vacunación frente a RV, la introdujeron en sus calendarios en los años 2006 y 2013, respectivamente.
14. En España, desde el año 2019 se recomienda la vacunación frente a RV en prematuros nacidos entre la semana 25-27, dependiendo de la vacuna a administrar, hasta la semana 32 de edad gestacional. La práctica clínica habitual en prematuros es la administración de las vacunas en lactantes con edad gestacional inferior a la autorizada en las fichas técnicas previo consentimiento informado por parte de los progenitores o tutores legales.

Castilla y León ha incluido la vacunación sistemática frente a RV en lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2023 y Galicia en los lactantes nacidos a partir de agosto de 2023.
15. Con prescripción privada, se han alcanzado coberturas de vacunación en España entre el 40 y el 70% en función del año, superando el 75% en algunas CCAA.
16. En general, se observa una buena aceptación de la vacunación frente a RV por parte de progenitores y personal sanitario.

17. Se estima que la inclusión en el calendario no iría acompañada de repercusiones logísticas importantes.
18. La población infantil no vacunada y no expuesta al RV podría constituir un grupo de susceptibles y generar un problema de equidad al verse más afectados los grupos de población de bajos recursos económicos que tienen menores coberturas de vacunación.
19. La evaluación económica realizada para España concluye que, con el precio actual de venta al público de las vacunas frente a RV (93,66 €/dosis por RV1 y 69,50 €/dosis por RV5), la vacunación universal con cualquiera de las dos vacunas no sería eficiente ni desde la perspectiva del SNS (78.705 €/AVAC con RV1 y 90.692 €/AVAC con RV5), ni desde la perspectiva social (57.631 €/AVAC con RV1 y 69.068 €/AVAC con RV5).

Para que la vacunación universal resulte eficiente desde la perspectiva del SNS, el precio de la pauta completa debería ser igual o menor de 73,58 € con RV1 y de 69,10 € con RV5. Desde la perspectiva social, la vacunación resultaría una medida eficiente con un precio de la pauta completa igual o menor de 118,20 € con RV1 y de 115,50 € con RV5. Se considera necesario que se cumpla el criterio de eficiencia para la sostenibilidad de los programas de vacunación.

10. Recomendaciones

Teniendo en cuenta las consideraciones clave, la vacunación frente a RV reduciría la incidencia de gastroenteritis aguda en la población infantil. Sin embargo, con el precio actual de venta al público de las vacunas frente a RV (93,66 €/dosis por RV1 y 69,50 €/dosis por RV5) no se cumple el criterio de eficiencia para la introducción de este programa de vacunación. Desde la perspectiva social, la introducción de la vacunación frente a RV resulta eficiente con un precio de la pauta completa con RV1 igual o menor a 118,20 € y con RV5 de 115,50 €. En el caso de conseguir que la vacunación resulte eficiente:

1. Se recomienda la vacunación frente a RV en lactantes a partir de las 6 semanas de vida.
2. Se puede utilizar cualquiera de las dos vacunas disponibles. En lactantes con edad gestacional inferior a la que figura en las fichas técnicas (≥ 25 semanas en RV5; ≥ 27 semanas en RV1), se podrán administrar contando con el consentimiento informado de los progenitores o tutores legales.
3. Aunque la información sobre intercambiabilidad de las vacunas RV5 y RV1 es limitada, el criterio general es que si una de las dosis de vacuna recibida es la vacuna RV5 la pauta de vacunación será de 3 dosis con una separación mínima entre dosis de 4 semanas. A continuación se exponen los posibles supuestos:

Dosis 1	Dosis 2	Acción
RV5	RV5	Dosis adicional con RV5 o RV1
RV5	RV1	Dosis adicional con RV5 o RV1
RV1	RV5	Dosis adicional con RV5 o RV1
RV1	RV1	Pauta completa. No son necesarias más dosis de RV1 ni RV5

4. Se recomienda establecer un sistema de vigilancia de la enfermedad por RV que incluya la caracterización microbiológica continuada para evaluar el impacto de la introducción de la vacunación en la enfermedad y detectar posibles cambios en los genotipos circulantes de los RV.

Estas recomendaciones se implantarán en todas las CCAA antes de final de 2025.

11. Bibliografía

1. Slotboom DEF, Peeters D, Groeneweg S, van Rijn-Klink A, Jacobs E, Schoenaker MHD, et al. Neurologic Complications of Rotavirus Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jul 1;42(7):533–6.
2. Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la Vacunación frente a Rotavirus [Internet]. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/ROTAVIRUS.pdf>
3. Grupo de trabajo vacunación en prematuros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en prematuros. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/enfermedades/docs/Vacunacion_Prematuros.pdf
4. BOCYL. Orden SAN/1906/2022, de 22 de diciembre de 2022, por la que se modifica el calendario de vacunaciones sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León [Internet]. Available from: <https://bocyl.jcyl.es/boletines/2022/12/30/pdf/BOCYL-D-30122022-42.pdf>
5. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res*. 2014 Sep 22;190:75–96.
6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Genus: Rotavirus | ICTV [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://ictv.global/report/chapter/sedoreoviridae/sedoreoviridae/rotavirus>
7. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 9;3:17083.
8. Nilsson M, Svenungsson B, Hedlund KO, Uhnöo I, Lagergren A, Akre T, et al. Incidence and genetic diversity of group C rotavirus among adults. *J Infect Dis*. 2000 Sep;182(3):678–84.
9. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Bányai K, Brister JR, et al. Uniformity of Rotavirus Strain Nomenclature Proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol*. 2011 Aug;156(8):1397–413.
10. Dóro R, Farkas SL, Martella V, Bányai K. Zoonotic transmission of rotavirus: surveillance and control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(11):1337–50.
11. Omatola CA, Olaniran AO. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses*. 2022 Apr 22;14(5):875.
12. World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021 [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-WER9628>
13. Trojnar E, Sachsenröder J, Twardziok S, Reetz J, Otto PH, Johne R. 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 Jan;94(Pt 1):136–42.
14. Delogu R, Ianaro G, Camilloni B, Fiore L, Ruggeri FM. Unexpected spreading of G12P[8] rotavirus strains among young children in a small area of central Italy. *J Med Virol*. 2015 Aug;87(8):1292–302.

15. da Silva MFM, Fumian TM, de Assis RMS, Fialho AM, Carvalho-Costa FA, da Silva Ribeiro de Andrade J, et al. VP7 and VP8* genetic characterization of group A rotavirus genotype G12P[8]: Emergence and spreading in the Eastern Brazilian coast in 2014. *Journal of Medical Virology*. 2017;89(1):64–70.
16. Harastani HH, Reslan L, Sabra A, Ali Z, Hammadi M, Ghanem S, et al. Genetic Diversity of Human Rotavirus A Among Hospitalized Children Under-5 Years in Lebanon. *Front Immunol*. 2020;11:317.
17. Gentsch JR, Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, et al. G and P types of circulating rotavirus strains in the United States during 1996-2005: nine years of prevaccine data. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S99–105.
18. Seheri LM, Magagula NB, Peenze I, Rakau K, Ndadza A, Mwenda JM, et al. Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction. *Vaccine*. 2018 Nov 12;36(47):7222–30.
19. Moure UAE, Banga-Mingo V, Gody JC, Mwenda JM, Fandema J, Waku-Kouomou D, et al. Emergence of G12 and G9 rotavirus genotypes in the Central African Republic, January 2014 to February 2016. *BMC Res Notes*. 2018 Jan 5;11(1):5.
20. Waggie Z, Hawkrigde A, Hussey GD. Review of rotavirus studies in Africa: 1976-2006. *J Infect Dis*. 2010 Sep 1;202 Suppl:S23-33.
21. Roczo-Farkas S, Thomas S, Bogdanovic-Sakran N, Donato CM, Lyons EA, Bines J, et al. Australian Rotavirus Surveillance Program: Annual Report, 2021. *Commun Dis Intell* (2018). 2022 Dec 15;46.
22. Mijatovic-Rustempasic S, Jaimes J, Perkins C, Ward ML, Esona MD, Gautam R, et al. Rotavirus Strain Trends in United States, 2009–2016: Results from the National Rotavirus Strain Surveillance System (NRSSS). *Viruses*. 2022 Aug 15;14(8):1775.
23. Wang SJ, Chen LN, Wang SM, Zhou HL, Qiu C, Jiang B, et al. Genetic characterization of two G8P[8] rotavirus strains isolated in Guangzhou, China, in 2020/21: evidence of genome reassortment. *BMC Infect Dis*. 2022 Jun 28;22(1):579.
24. Hungerford D, Iturriza-Gomara M. EuroRotaNet Annual Report 2021 [Internet]. Liverpool; 2023 [cited 2023 Apr 19] p. 1–30. Available from: <https://www.eurorotanut.com/>
25. Hungerford D, Iturriza-Gomara M. EuroRotaNet Annual Report 2020 [Internet]. Liverpool; 2021 Nov [cited 2023 Apr 19] p. 1–30. Available from: <https://www.eurorotanut.com/>
26. Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Giménez-Sánchez F, Colomina-Rodríguez J, Martínón-Torres F. [What have we learnt about rotavirus in Spain in the last 10 years?]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 Sep;91(3):166–79.
27. León RS, Cabrerizo M, Calvo C, Fernandez-García MD. IE-8063. Predominio del genotipo G3 de origen equino y múltiples casos de fallo vacunal en la temporada epidémica de rotavirus 2021/2022. *Vacunas*. 1 de octubre;23:21–2.
28. Beryl Gladstone P, Ramani S, Mukhopadhyaya I, Muliyl J, Sarkar R, Rehman A, et al. Protective Effect of Natural Rotavirus Infection in an Indian Birth Cohort. *The New England journal of medicine*. 2011 Jul 28;365:337–46.
29. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1022–8.

30. Clarke E, Desselberger U. Correlates of protection against human rotavirus disease and the factors influencing protection in low-income settings. *Mucosal Immunol.* 2015 Jan;8(1):1–17.
31. Fischer TK, Valentiner-Branth P, Steinsland H, Perch M, Santos G, Aaby P, et al. Protective immunity after natural rotavirus infection: a community cohort study of newborn children in Guinea-Bissau, west Africa. *J Infect Dis.* 2002 Sep 1;186(5):593–7.
32. Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study. *J Infect Dis.* 1991 Aug;164(2):277–83.
33. Arias CF, López S, Mascarenhas JD, et al. Neutralizing antibody immune response in children with primary and secondary rotavirus infections. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994 Jan;1(1):89–94.
34. O’Ryan ML, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Acquisition of serum isotype-specific and G type-specific antirotavirus antibodies among children in day care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Oct;13(10):890–5.
35. Bernstein DI. Rotavirus Vaccines: Mind Your Ps and Gs. *J Infect Dis.* 2018 Jul 13;218(4):519–21.
36. Johansen K, Hinkula J, Espinoza F, Levi M, Zeng C, Rudén U, et al. Humoral and cell-mediated immune responses in humans to the NSP4 enterotoxin of rotavirus. *J Med Virol.* 1999 Nov;59(3):369–77.
37. Svensson L, Sheshberadaran H, Vene S, Norrby E, Grandien M, Wadell G. Serum antibody responses to individual viral polypeptides in human rotavirus infections. *J Gen Virol.* 1987 Mar;68 (Pt 3):643–51.
38. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica [Internet]. Sect. 1, Real Decreto 2210/1995 ene 24, 1996 p. 2153–8. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1995/12/28/2210>
39. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional [Internet]. Sect. 1, Orden SSI/445/2015 Mar 17, 2015 p. 24012–5. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/o/2015/03/09/ssi445>
40. Jefatura del Estado. Real Decreto-ley 5/2023, de 28 de junio, por el que se adoptan y prorrogan determinadas medidas de respuesta a las consecuencias económicas y sociales de la Guerra de Ucrania, de apoyo a la reconstrucción de la isla de La Palma y a otras situaciones de vulnerabilidad; de transposición de Directivas de la Unión Europea en materia de modificaciones estructurales de sociedades mercantiles y conciliación de la vida familiar y la vida profesional de los progenitores y los cuidadores; y de ejecución y cumplimiento del Derecho de la Unión Europea [Internet]. Sect. 1, Real Decreto-ley 5/2023 Jun 29, 2023 p. 90565–788. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2023/06/28/5>
41. BOE-A-2015-1235 Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235>
42. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination—United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Apr 10;64(13):337–42.

43. INEbase / Lista completa de operaciones [Internet]. INE. [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>
44. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-rotavirus-vaccination-infancy>
45. Ardura-Garcia C, Kreis C, Rakic M, et al. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 May 21;39(22):2917–28.
46. World Health Organization (WHO). Causes of Child Mortality: Global Health Observatory Data. [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/
47. World Health Organization (WHO). Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
48. World Health Organization (WHO). Rotavirus [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/rotavirus>
49. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr*. 2018 Oct 1;172(10):958–65.
50. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Apr;32(4):e134-147.
51. Hallowell BD, Chavers T, Parashar U, Tate JE. Global Estimates of Rotavirus Hospitalizations Among Children Below 5 Years in 2019 and Current and Projected Impacts of Rotavirus Vaccination. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2022 Apr 1;11(4):149–58.
52. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disease factsheet about rotavirus [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/rotavirus-infection/facts>
53. Koch J, Wiese-Posselt M. Epidemiology of rotavirus infections in children less than 5 years of age: Germany, 2001-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Feb;30(2):112–7.
54. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1 Suppl):S7–11.
55. Pitzer VE, Viboud C, Simonsen L, Steiner C, Panozzo CA, Alonso WJ, et al. Demographic Variability, Vaccination, and the Spatiotemporal Dynamics of Rotavirus Epidemics. *Science*. 2009 Jul 17;325(5938):290–4.
56. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Jan;88(426):24–30.
57. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. 2008 Jan 30;26(5):706–15.
58. Kowalik F, Zepp F, Hoffmann I, Binder H, Lautz D, van Ewijk R, et al. Disease Burden of Rotavirus Gastroenteritis in Children Residing in Germany: A Retrospective, Hospital-based Surveillance. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016 Jan;35(1):97.

59. Kristinsdottir I, Haraldsson A, Löve A, Asgeirsdottir TL, Thors V. Burden of rotavirus disease in young children in Iceland - Time to vaccinate? *Vaccine*. 2021 Sep 7;39(38):5422–7.
60. Toczyłowski K, Jackowska K, Lewandowski D, Kurylonek S, Waszkiewicz-Stojda M, Sulik A. Rotavirus gastroenteritis in children hospitalized in northeastern Poland in 2006-2020: Severity, seasonal trends, and impact of immunization. *Int J Infect Dis*. 2021 Jul;108:550–6.
61. Maguire JE, Glasgow K, Glass K, Roczo-Farkas S, Bines JE, Sheppeard V, et al. Rotavirus Epidemiology and Monovalent Rotavirus Vaccine Effectiveness in Australia: 2010-2017. *Pediatrics*. 2019 Oct;144(4):e20191024.
62. Canada PHA of. Rotavirus vaccine: Canadian Immunization Guide [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-19-rotavirus-vaccine.html>
63. Muchaal PK, Hurst M, Desai S. The impact of publicly funded rotavirus immunization programs on Canadian children. *Can Commun Dis Rep*. 2021 Mar 4;47(2):97–104.
64. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009 Feb 6;58(RR-2):1–25.
65. Ai CE, Steele M, Lopman B. Disease burden and seasonal impact of improving rotavirus vaccine coverage in the United States: A modeling study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228942.
66. Si M, Jb D, L van der M, A G, J T, M Z, et al. Prospective hospital-based surveillance to estimate rotavirus disease burden in the Gauteng and North West Province of South Africa during 2003-2005. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. 2010 Jan 9 [cited 2023 Jun 15];202 Suppl. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684693/>
67. Page NA, Seheri LM, Groome MJ, Moyes J, Walaza S, Mphahlele J, et al. Temporal association of rotavirus vaccination and genotype circulation in South Africa: Observations from 2002 to 2014. *Vaccine*. 2018 Nov 12;36(47):7231–7.
68. Degiuseppe JI, Giovacchini C, Stupka JA, Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales. Vigilancia epidemiológica de rotavirus en la Argentina: 2009-2011. [Rotavirus epidemiology and surveillance in Argentina: 2009-2011]. *Arch Argent Pediatr*. 2013 Apr;111(2):148–54.
69. Shen S, Ren S, Chen L, Xue J, Shao X, Zhang T, et al. Rotavirus Infection in Children <5 Years of Age in Suzhou, China, 2013-2019: Disease Burden, Genotype Distribution and Seasonality. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 May 1;41(5):375–80.
70. Zhao L, Shi X, Meng D, Guo J, Li Y, Liang L, et al. Prevalence and genotype distribution of group A rotavirus circulating in Shanxi Province, China during 2015–2019. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 21;21:94.
71. Zhang J, Liu H, Jia L, Payne DC, Hall AJ, Xu Z, et al. Active, population-based surveillance for rotavirus gastroenteritis in Chinese children: Beijing Municipality and Gansu Province, China. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jan;34(1):40–6.
72. AEMPS. FICHA TECNICA ROTARIX SUSPENSION ORAL EN TUBO DOSIFICADOR. VACUNA ANTIRROTAVIRUS, VIVA [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05330009/FT_05330009.html

73. AEMPS. FICHA TECNICA ROTATEQ SOLUCION ORAL [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06348001/FT_06348001.html
74. Libster R, McNeal M, Walter EB, Shane AL, Winokur P, Cress G, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152603.
75. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e25-33.
76. Payne DC, Sulemana I, Parashar UD, New Vaccine Surveillance Network. Evaluation of Effectiveness of Mixed Rotavirus Vaccine Course for Rotavirus Gastroenteritis. *JAMA Pediatr*. 2016 Jul 1;170(7):708–10.
77. Fitzpatrick T, Alsager K, Sadarangani M, Pham-Huy A, Murguía-Favela L, Morris SK, et al. Immunological effects and safety of live rotavirus vaccination after antenatal exposure to immunomodulatory biologic agents: a prospective cohort study from the Canadian Immunization Research Network. *The Lancet Child & Adolescent Health* [Internet]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Jul 26];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(23\)00136-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(23)00136-0/abstract)
78. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2017 Jul 24;35(33):4276–86.
79. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jul;34(7):763–8.
80. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):503–12.
81. Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine*. 2016 Jul 12;34(32):3684–9.
82. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):598–604.
83. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Nov;13(11):1339–48.
84. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018 Jan 19;93(2):17–30.
85. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4–5 December 2019 – Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 4-5 décembre 2019. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2020 Jan 24;95(04):25–36.
86. Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Aliabadi N, Parashar UD. Does rotavirus vaccination affect longer-term intussusception risk in US infants? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 30;9(2):257–60.
87. Huang WT, Juan YC, Liu CH, Yang YY, Chan KA. Intussusception and Kawasaki disease after rotavirus vaccination in Taiwanese infants. *Vaccine*. 2020 Sep 11;38(40):6299–303.

88. Mellone NG, Silva MT, Paglia MDG, Lopes LC, Barberato-Filho S, Del Fiol F de S, et al. Kawasaki Disease and the Use of the Rotavirus Vaccine in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 24;10:1075.
89. Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, Leino T. Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul;36(7):674–5.
90. Inns T, Fleming KM, Iturriza-Gomara M, Hungerford D. Paediatric rotavirus vaccination, coeliac disease and type 1 diabetes in children: a population-based cohort study. *BMC Med*. 2021 Jun 29;19(1):147.
91. Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW, et al. Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes Risk Among US Children With Commercial Insurance. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr;174(4):383–5.
92. Zhang X, Xu XF, Jin J. Rotavirus vaccination and the risk of type 1 diabetes and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:951127.
93. Carmona M, García-Carpintero EE, Alcalde-Cabero E, Martínez Portillo A, Sanitarias I de SCIA de E de T, García Pérez L, et al. Evaluación de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en España. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia. Evaluation of several vaccination strategies against rotavirus in Spain Safety, efficacy, effectiveness and efficiency [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 19]; Available from: <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/15016>
94. Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):847–56.
95. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Dietz V. Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Oct 7;65(39):1065–71.
96. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, et al. Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Dec;29(12):1133–5.
97. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, Boom JA, Englund JA, Staat MA, et al. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1792–9.
98. Immergluck LC, Parker TC, Jain S, Laghaie E, Spandorfer P, Jerris RC, et al. Sustained Effectiveness of Monovalent and Pentavalent Rotavirus Vaccines in Children. *J Pediatr*. 2016 May;172:116-120.e1.
99. Rotavirus Strain Trends During the Postlicensure Vaccine Era: United States, 2008–2013 - PMC [Internet]. [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075963/>
100. Sabbe M, Berger N, Blommaert A, Ogunjimi B, Grammens T, Callens M, et al. Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014. *Euro Surveill*. 2016 Jul 7;21(27).
101. Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, Døllner H, Gibory M, Gilje AM, et al. Impact of the Rotavirus Vaccination Program in Norway After Four Years With High Coverage. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 Apr;40(4):368.

102. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Sep;8(9):e1195–202.
103. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006-2016. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1;65(5):840–50.
104. Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Álvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*. 2012 Jan 11;30(3):539–43.
105. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FMU, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):363–9.
106. Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. 2011;
107. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Curr Opin Virol*. 2012 Aug;2(4):419–25.
108. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006 Apr 5;24(15):2718–31.
109. Lopman BA, Pitzer VE. Waning Understanding of Waning Immunity. *J Infect Dis*. 2018 Mar 5;217(6):851–3.
110. Hemming-Harlow M, Vesikari T, Uhari M, Renko M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Sustained High Effectiveness of RotaTeg on Hospitalizations Attributable to Rotavirus-Associated Gastroenteritis During 4 Years in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Nov 24;6(4):317–23.
111. Clark A, van Zandvoort K, Flasche S, Sanderson C, Bines J, Tate J, et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jul;19(7):717–27.
112. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, Rubinstein U, Shachter J, Kremer A, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study. *Hum Vaccin*. 2010 Jun;6(6):450–4.
113. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, et al. Reduction in Rotavirus-associated Acute Gastroenteritis Following Introduction of Rotavirus Vaccine Into Australia's National Childhood Vaccine Schedule. *Pediatric infectious disease journal*. 2011 Jan;30(1):S25–9.
114. Justino MCA, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JDP, Abreu E, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 May;30(5):396–401.
115. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Apr;29(4):319–23.
116. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3795–800.

117. Kraay ANM, Chaney DM, Deshpande A, Pitzer VE, Lopman BA. Predicting indirect effects of rotavirus vaccination programs on rotavirus mortality among children in 112 countries. *npj Vaccines*. 2023 Mar 4;8(1):1–8.
118. Simsek C, Bloemen M, Jansen D, Beller L, Descheemaeker P, Reynders M, et al. High Prevalence of Coinfecting Enteropathogens in Suspected Rotavirus Vaccine Breakthrough Cases. *J Clin Microbiol*. 59(12):e01236-21.
119. Pérez-Ortín R, Santiso-Bellón C, Vila-Vicent S, Carmona-Vicente N, Rodríguez-Díaz J, Buesa J. Rotavirus symptomatic infection among unvaccinated and vaccinated children in Valencia, Spain. *BMC Infect Dis*. 2019 Nov 27;19(1):998.
120. Simwaka J, Seheri M, Mulundu G, Kaonga P, Mwenda JM, Chilengi R, et al. Rotavirus breakthrough infections responsible for gastroenteritis in vaccinated infants who presented with acute diarrhoea at University Teaching Hospitals, Children's Hospital in 2016, in Lusaka Zambia. *PLoS One*. 2021 Feb 4;16(2):e0246025.
121. Ali Z, Harastani H, Hammadi M, Reslan L, Ghanem S, Hajar F, et al. Rotavirus Genotypes and Vaccine Effectiveness from a Sentinel, Hospital-Based, Surveillance Study for Three Consecutive Rotavirus Seasons in Lebanon. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161345.
122. Kõivumägi K, Soeorg H, Toompere K, Kallas E, Jõgeda EL, Lass E, et al. Rotavirus Strain Surveillance in Estonia After Introduction of Rotavirus Universal Mass Vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):489–94.
123. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Feb;32(2):e82-89.
124. Dóro R, László B, Martella V, Leshem E, Gentsch J, Parashar U, et al. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: Is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infection, Genetics and Evolution*. 2014;
125. Bowen M d., Payne D c. Rotavirus vaccine-derived shedding and viral reassortants. *Expert Review of Vaccines*. 2012;
126. O'Ryan M. Rotavirus Vaccines: a story of success with challenges ahead. *F1000Res*. 2017 Aug 18;6:1517.
127. Hungerford D, Allen DJ, Nawaz S, Collins S, Ladhani S, Vivancos R, et al. Impact of rotavirus vaccination on rotavirus genotype distribution and diversity in England, september 2006 to august 2016. *Eurosurveillance*. 2019;
128. Mukhopadhyay I, Murdoch H, Berry S, Hunt A, Iturriza-Gomara M, Smith-Palmer A, et al. Changing molecular epidemiology of rotavirus infection after introduction of monovalent rotavirus vaccination in Scotland. *Vaccine*. 2017 Jan 3;35(1):156–63.
129. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*. 2012 Aug 8;345:e4752.
130. Yandle Z, Coughlan S, Dean J, Tuite G, Conroy A, De Gascun CF. Group A Rotavirus Detection and Genotype Distribution before and after Introduction of a National Immunisation Programme in Ireland: 2015-2019. *Pathogens*. 2020 Jun 7;9(6):449.

131. Carvalho-Costa FA, Araújo IT, Santos de Assis RM, Fialho AM, Martins CMM de A, Bóia MN, et al. Rotavirus Genotype Distribution after Vaccine Introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jan;15(1):95–7.
132. Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1 Suppl):S48-53.
133. Grimwood K, Kirkwood CD. Human rotavirus vaccines: too early for the strain to tell. *Lancet*. 2008 Apr 5;371(9619):1144–5.
134. Matthijnssens J, Bilcke J, Ciarlet M, Martella V, Bányai K, Rahman M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol*. 2009 Dec;4(10):1303–16.
135. Matthijnssens J, Nakagomi O, Kirkwood CD, Ciarlet M, Desselberger U, Ranst MV. Group A rotavirus universal mass vaccination: how and to what extent will selective pressure influence prevalence of rotavirus genotypes? *Expert Review of Vaccines*. 2012 Nov 1;11(11):1347–54.
136. Khawaja S, Cardellino A, Mast TC. Hospital-based surveillance and analysis of genotype variation in Nicaragua after the introduction of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jan;33(1):e25-28.
137. Mandile MG, Esteban LE, Argüelles MH, Mistchenko A, Glikmann G, Castello AA. Surveillance of group A Rotavirus in Buenos Aires 2008-2011, long lasting circulation of G2P[4] strains possibly linked to massive monovalent vaccination in the region. *J Clin Virol*. 2014 Jul;60(3):282–9.
138. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA*. 2009 Jun 3;301(21):2243–51.
139. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *Journal of Clinical Virology*. 2009 May 1;45(1):76–8.
140. Iturriza-Gómara M, Dallman T, Bányai K, Böttiger B, Buesa J, Diedrich S, et al. Rotavirus Surveillance in Europe, 2005–2008: Web-Enabled Reporting and Real-Time Analysis of Genotyping and Epidemiological Data. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009 Nov 1;200(Supplement_1):S215–21.
141. Nakagomi T, Chang BR, Nakagomi O. Rotavirus hospitalization and molecular epidemiology in Northern Japan, 1987-1996. *Vaccine*. 2009;
142. Kirkwood CD, Boniface K, Bogdanovic-Sakran N, Masendycz P, Barnes GL, Bishop RF. Rotavirus strain surveillance-An Australian perspective of strains causing disease in hospitalised children from 1997 to 2007. *Vaccine*. 2009;
143. Degiuseppe JI, Stupka JA. Genotype distribution of Group A rotavirus in children before and after massive vaccination in Latin America and the Caribbean: Systematic review. *Vaccine*. 2020 Jan 22;38(4):733–40.
144. Tc N, Bm N, Da D, Ht N, Tt N, Vn T, et al. Molecular epidemiology of rotavirus diarrhoea among children in Haiphong, Vietnam: the emergence of G3 rotavirus. *Vaccine [Internet]*. 2009 Nov 20 [cited 2023 Apr 18];27 Suppl 5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931725/>

145. Xu J, Yang Y, Sun J, Ding Y, Su L, Fang Z, et al. Molecular epidemiology of rotavirus infections among children hospitalized for acute gastroenteritis in Shanghai, China, 2001 through 2005. *J Clin Virol.* 2009 Jan;44(1):58–61.
146. Jere KC, Chaguza C, Bar-Zeev N, Lowe J, Peno C, Kumwenda B, et al. Emergence of Double- and Triple-Gene Reassortant G1P[8] Rotaviruses Possessing a DS-1-Like Backbone after Rotavirus Vaccine Introduction in Malawi. *J Virol.* 2018 Feb 1;92(3):e01246-17.
147. Amin AB, Cates JE, Liu Z, Wu J, Ali I, Rodriguez A, et al. Rotavirus genotypes in the post-vaccine era: A systematic review and meta-analysis of global, regional, and temporal trends in settings with and without rotavirus vaccine introduction. *The Journal of Infectious Diseases.* 2023 Sep 21;jiad403.
148. Roczo-Farkas S, Kirkwood CD, Cowley D, Barnes GL, Bishop RF, Bogdanovic-Sakran N, et al. The Impact of Rotavirus Vaccines on Genotype Diversity: A Comprehensive Analysis of 2 Decades of Australian Surveillance Data. *J Infect Dis.* 2018 Jul 13;218(4):546–54.
149. Boom JA, Sahni LC, Payne DC, Gautam R, Lyde F, Mijatovic-Rustempasic S, et al. Symptomatic Infection and Detection of Vaccine and Vaccine-Reassortant Rotavirus Strains in 5 Children: A Case Series. *J Infect Dis.* 2012 Oct;206(8):1275–9.
150. Zhuo R, Tarr GAM, Xie J, Freedman SB, Payne DC, Lee BE, et al. Detection and Clinical Implications of Monovalent Rotavirus Vaccine-Derived Virus Strains in Children with Gastroenteritis in Alberta, Canada. *J Clin Microbiol.* 59(11):e01154-21.
151. Gower CM, Dunning J, Nawaz S, Allen D, Ramsay ME, Ladhani S. Vaccine-derived rotavirus strains in infants in England. *Arch Dis Child.* 2020 Jun;105(6):553–7.
152. Kaneko M, Takanashi S, Thongprachum A, Hanaoka N, Fujimoto T, Nagasawa K, et al. Identification of vaccine-derived rotavirus strains in children with acute gastroenteritis in Japan, 2012–2015. *PLoS One.* 2017 Sep 13;12(9):e0184067.
153. Simsek C, Bloemen M, Jansen D, Descheemaeker P, Reynders M, Van Ranst M, et al. Rotavirus vaccine-derived cases in Belgium: Evidence for reversion of attenuating mutations and alternative causes of gastroenteritis. *Vaccine.* 2022 Aug 19;40(35):5114–25.
154. Gibory M, Bruun T, Flem E, Dembinski JL, Haltbakk I, Størdal K, et al. Genetic diversity of rotavirus strains circulating in Norway before and after the introduction of rotavirus vaccination in children. *J Med Virol.* 2022 Jun;94(6):2624–31.
155. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, Keckley E, Peters J, Esona MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):e438-441.
156. Sakon N, Miyamoto R, Komano J. An infant with acute gastroenteritis caused by a secondary infection with a Rotarix-derived strain. *Eur J Pediatr.* 2017 Sep;176(9):1275–8.
157. Hemming M, Vesikari T. Detection of rotateq vaccine-derived, double-reassortant rotavirus in a 7-year-old child with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jun;33(6):655–6.
158. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Sep;31(9):992–4.
159. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, Crawford NW, Buttery JP, Lyon M, et al. Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis.* 2012 Aug 1;206(3):377–83.

160. Roy S, Rungsririyachai K, Esona MD, Boom JA, Sahni LC, Rench MA, et al. G2P[4]-RotaTeq Reassortant Rotavirus in Vaccinated Child, United States. *Emerg Infect Dis*. 2015 Nov;21(11):2103–4.
161. Bucardo F, Rippinger CM, Svensson L, Patton JT. Vaccine-derived NSP2 segment in rotaviruses from vaccinated children with gastroenteritis in Nicaragua. *Infect Genet Evol*. 2012 Aug;12(6):1282–94.
162. Rose TL, Marques da Silva MF, Gómez MM, Resque HR, Ichihara MYT, Volotão E de M, et al. Evidence of Vaccine-related Reassortment of Rotavirus, Brazil, 2008–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1843–6.
163. da Silva MFM, Rose TL, Gómez MM, Carvalho-Costa FA, Fialho AM, de Assis RMS, et al. G1P[8] species A rotavirus over 27 years--pre- and post-vaccination eras--in Brazil: full genomic constellation analysis and no evidence for selection pressure by Rotarix® vaccine. *Infect Genet Evol*. 2015 Mar;30:206–18.
164. Esona MD, Gautam R, Katz E, Jaime J, Ward ML, Wikswo ME, et al. Comparative genomic analysis of genogroup 1 and genogroup 2 rotaviruses circulating in seven US cities, 2014–2016. *Virus Evol*. 2021 Jan;7(1):veab023.
165. IVAC. Rotavirus Vaccine | ViewHub [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://view-hub.org/vaccine/rota>
166. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=32&SelectedCountryIdByDisease=-1>
167. Public Health England. Rotavirus infant immunisation programme 2014/2015: Vaccine uptake report on the temporary sentinel data collection for England [Internet]. 2015. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/771157/RotavirusGatewayFinalVersion.pdf
168. NHS. NHS vaccinations and when to have them [Internet]. nhs.uk. 2019 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them/>
169. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0--18 Years --- United States, 2007 [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5551a7.htm>
170. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization Schedules for 18 & Younger [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>
171. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec. Programme québécois d'immunisation [Internet]. Gouvernement du Québec. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/programme-quebécois-d-immunisation>
172. Salud S de. Esquema de Vacunación. Gobierno de México [Internet]. gob.mx. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <http://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion>
173. Care AGD of H and A. National Immunisation Program Schedule [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2023 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.health.gov.au/topics/immunisation/when-to-get-vaccinated/national-immunisation-program-schedule>

174. Ministry of Health, NZ. New Zealand Immunisation Schedule [Internet]. Ministry of Health NZ. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule>
175. World Health Organization (WHO). Vaccination schedule for Japan [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-country/jpn.html?DISEASECODE=&TARGETPOP_GENERAL=
176. Ministry of Health, Israel. Vaccines for Babies and Children , Ministry of Health [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/default.aspx
177. Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación en Grupos de Riesgo, población infantil. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2023. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRinfantil.pdf
178. López Lacrot M, Muñoz Quiles C, Díez Domingo J, Orrico Sánchez A. Vacunación autofinanciada: ¿son comparables los grupos vacunados y no vacunados?
179. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Programa de salud infantil (PSI) | Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.aepap.org/biblioteca/programa-de-salud-infantil>
180. EMA. RotaTeg [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rota-teq>
181. EMA. Rotarix [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rotarix>
182. UK Health Security Agency. Routine childhood immunisation schedule [Internet]. GOV.UK. 2022 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/routine-childhood-immunisation-schedule>
183. Briggs-Steinberg C, Shah S. Rationale for In-Neonatal Intensive Care Unit Administration of Live, Attenuated Rotavirus Vaccination. *Am J Perinatol*. 2018 Dec;35(14):1443–8.
184. Chiu M, Bao C, Sadarangani M. Dilemmas With Rotavirus Vaccine: The Neonate and Immunocompromised. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6S Suppl 1):S43–6.
185. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):487–93.
186. Dahl RM, Curns AT, Tate JE, Parashar UD. Effect of Rotavirus Vaccination on Acute Diarrheal Hospitalizations Among Low and Very Low Birth Weight US Infants, 2001-2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Aug;37(8):817–22.
187. Hiramatsu H, Suzuki R, Nagatani A, Boda H, Miyata M, Hattori F, et al. Rotavirus Vaccination Can Be Performed Without Viral Dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect Dis*. 2018 Jan 30;217(4):589–96.
188. Colomina J, Martínez-Macias O, Vaya M, Domínguez V, Guerrero A. [Level of knowledge and acceptance of the anti-rotavirus vaccination by parents of children hospitalised due to gastroenteritis]. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Jul;77(1):69–70.

189. MacDougall DM, Halperin BA, Langley JM, MacKinnon-Cameron D, Li L, Halperin SA, et al. Knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors of parents and healthcare providers before and after implementation of a universal rotavirus vaccination program. *Vaccine*. 2016 Jan 27;34(5):687–95.
190. De Figueiredo A, Karafillakis E, Larson HJ. State of Vaccine Confidence in the EU+UK [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 19]. Available from: https://health.ec.europa.eu/vaccination/state-vaccine-confidence_en
191. De Figueiredo A, Eagan RL, Hendrickx G. State of Vaccine Confidence in the EU (2022) [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/state-vaccine-confidence-eu-2022_en
192. Refugees UNHC for. Refworld | General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health (Art. 12 of the Covenant) [Internet]. Refworld. 2000 [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.refworld.org/docid/4538838d0.html>
193. Parlamento Europeo, Consejo Europeo, Comisión Europea. Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea [Internet]. Diario Oficial de las Comunidades Europeas; 2000. Available from: https://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_es.pdf
194. Cortes Generales. Constitución Española [Internet]. Sect. 1, Constitución Dic 29, 1978 p. 29313–424. Available from: [https://www.boe.es/eli/es/c/1978/12/27/\(1\)](https://www.boe.es/eli/es/c/1978/12/27/(1))
195. Rose TC, Adams N, Taylor-Robinson DC, Barr B, Hawker J, O'Brien S, et al. Relationship between socioeconomic status and gastrointestinal infections in developed countries: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2016 Jan 21;5:13.
196. Lind J, Schollin Ask L, Juarez S, Hjern A. Hospital care for viral gastroenteritis in socioeconomic and geographical context in Sweden 2006-2013. *Acta Paediatr*. 2018 Nov;107(11):2011–8.
197. Dennehy PH, Cortese MM, Bégué RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Dec;25(12):1123–31.
198. Schollin Ask L, Liu C, Gauffin K, Hjern A. The Effect of Rotavirus Vaccine on Socioeconomic Differentials of Paediatric Care Due to Gastroenteritis in Swedish Infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr;16(7):1095.
199. Hungerford D, Vivancos R, Read JM, Iturriza-Gómara M, French N, Cunliffe NA. Rotavirus vaccine impact and socioeconomic deprivation: an interrupted time-series analysis of gastrointestinal disease outcomes across primary and secondary care in the UK. *BMC Med*. 2018 Jan 29;16(1):10.
200. UNESCO Biblioteca Digital. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos - UNESCO Biblioteca Digital [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa
201. Jiménez PN. El Convenio de Oviedo de Derechos Humanos y Biomedicina : la génesis parlamentaria de un ambicioso proyecto del Consejo de Europa. *Revista de las Cortes Generales*. 1 de abril de 1997;129–54.
202. Jefatura del Estado. BOE-A-2003-10715 Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>
203. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ*. 2018 Apr;27(4):746–61.

204. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and "no medical care" disease impact in Belgium. *Med Decis Making*. 2009;29(1):33–50.
205. Pérez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Bachiller Luque MR, de Lejarazu RO, et al. Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Infez Med*. 2011 Sep;19(3):166–75.
206. Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, González-Enríquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev Med*. 2014 Apr;61:116–21.
207. Yamin D, Atkins KE, Remy V, et al. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France-Accounting for Indirect Protection. *Value Health*. 2016;19(6):811–9.
208. Goossens LMA, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine*. 2008 Feb 20;26(8):1118–27.
209. Rozenbaum MH, Mangen MJJ, Giaquinto C, Wilschut JC, Hak E, Postma MJ, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health*. 2011 Jun 10;11(1):462.
210. Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM, Pijnacker R, van Gaalen RD, Klinkenberg D, et al. Updated cost-effectiveness and risk-benefit analysis of two infant rotavirus vaccination strategies in a high-income, low-endemic setting. *BMC Medicine*. 2018 Sep 10;16(1):168.
211. Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine*. 2011 Oct 6;29(43):7463–73.
212. Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, Kokia E, Rabinovich M, Ashkenazi S. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health*. 2009 Jun;19(3):254–9.
213. Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine*. 2009 May 26;27(25–26):3450–3.
214. Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(4):277–83.
215. Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ*. 2013 Oct;16(10):1216–27.
216. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One*. 2017 Aug 17;12(8):e0183306.
217. Milne RJ, Grimwood K. Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the New Zealand childhood immunization schedule. *Value Health*. 2009 Sep;12(6):888–98.
218. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine*. 2007 May 16;25(20):3971–9.
219. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine*. 2009 Jul 16;27(33):4520–8.

ANEXO 1. Códigos considerados en Hospitalizaciones totales por Gastroenteritis Agudas

CIE-10

- [A02.0-ENTERITIS DEBIDA A SALMONELLA]
- [A03-SHIGELOSIS]
- [A04.0-INFECCIÓN DEBIDA A ESCHERICHIA COLI ENTEROPATÓGENA]
- [A04.1-INFECCIÓN DEBIDA A ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXÍGENA]
- [A04.2-INFECCIÓN DEBIDA A ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVA]
- [A04.3-INFECCIÓN DEBIDA A ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRÁGICA]
- [A04.4-OTRAS INFECCIONES INTESTINALES DEBIDAS A ESCHERICHIA COLI]
- [A04.5-ENTERITIS DEBIDA A CAMPYLOBACTER]
- [A04.6-ENTERITIS DEBIDA A YERSINIA ENTEROCOLÍTICA]
- [A04.7-ENTEROCOLITIS DEBIDA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE]
- [A04.8-OTRAS INFECCIONES INTESTINALES BACTERIANAS ESPECIFICADAS]
- [A04.9-INFECCIÓN INTESTINAL BACTERIANA, NO ESPECIFICADA]
- [A04-OTRAS INFECCIONES INTESTINALES BACTERIANAS]
- [A05.0-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA ESTAFILOCÓCICA]
- [A05.1-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA DEBIDA A BOTULISMO]
- [A05.2-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA DEBIDA A CLOSTRIDIUM PERFRINGENS [CLOSTRIDIUM WELCHII]]
- [A05.3-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA DEBIDA A VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS]
- [A05.4-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA DEBIDA A BACILLUS CEREUS]
- [A05.5-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA DEBIDA A VIBRIO VULNIFICUS]
- [A05.8-OTRAS INTOXICACIONES ALIMENTARIAS DEBIDAS A BACTERIAS ESPECIFICADAS]
- [A05.9-INTOXICACIÓN ALIMENTARIA BACTERIANA, NO ESPECIFICADA]
- [A05-OTRAS INTOXICACIONES ALIMENTARIAS BACTERIANAS, NO CLASIFICADAS BAJO OTRO CONCEPTO]
- [A06.0-DISENTERÍA AMEBIANA AGUDA]
- [A06.1-AMEBIASIS INTESTINAL CRÓNICA]
- [A06.2-COLITIS AMEBIANA NO DISENTÉRICA]
- [A06.3-AMEBOMA INTESTINAL]
- [A06.89-OTRAS INFECCIONES AMEBIANAS]
- [A06.9-AMEBIASIS, NO ESPECIFICADA]
- [A06-AMEBIASIS]
- [A07.0-BALANTIDIASIS]
- [A07.1-GIARDIASIS [LAMBLIASIS]]
- [A07.2-CRIPTOSPORIDIOSIS]
- [A07.3-ISOSPORIASIS]

[A07.4-CICLOSPOROSIS]

[A07.8-OTRAS ENFERMEDADES INTESTINALES ESPECIFICADAS DEBIDAS A PROTOZOOS]

[A07.9-ENFERMEDAD INTESTINAL DEBIDA A PROTOZOOS, NO ESPECIFICADA]

[A07-OTRAS ENFERMEDADES INTESTINALES DEBIDAS A PROTOZOOS]

[A08.0-ENTERITIS DEBIDA A ROTAVIRUS]

[A08.11-GASTROENTEROPATÍA AGUDA DEBIDA AL AGENTE DE NORWALK]

[A08.19-GASTROENTEROPATÍA AGUDA POR OTROS VIRUS PEQUEÑOS REDONDOS]

[A08.1-GASTROENTEROPATÍA AGUDA DEBIDA AL AGENTE DE NORWALK Y A OTROS VIRUS REDONDOS PEQUEÑOS]

[A08.2-ENTERITIS DEBIDA A ADENOVIRUS]

[A08.31-ENTERITIS POR CALICIVIRUS]

[A08.32-ENTERITIS POR ASTROVIRUS]

[A08.3-OTRAS ENTERITIS VIRALES]

[A08.4-INFECCIÓN INTESTINAL VIRAL, NO ESPECIFICADA]

[A08.8-OTRAS INFECCIONES INTESTINALES ESPECIFICADAS]

[A08-INFECCIONES INTESTINALES DEBIDAS A VIRUS Y OTROS ORGANISMOS ESPECIFICADOS]

[A09-GASTROENTERITIS Y COLITIS INFECCIOSAS, NO ESPECIFICADAS]

[J10.2-GRIPE DEBIDA A OTROS TIPOS DE VIRUS DE LA GRIPE IDENTIFICADOS CON MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES]

[J11.2-GRIPE DEBIDA A VIRUS DE LA GRIPE NO IDENTIFICADO CON MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES]

[K52.0-GASTROENTERITIS Y COLITIS DEBIDAS A RADIACIÓN]

[K52.1-GASTROENTERITIS Y COLITIS TÓXICA]

[K52.21-SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE ALIMENTOS]

[K52.22-ENTEROPATÍA INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE ALIMENTOS]

[K52.29-OTRA GASTROENTERITIS Y COLITIS ALÉRGICA Y DIETÉTICA]

[K52.2-GASTROENTERITIS Y COLITIS ALÉRGICAS Y DIETÉTICAS]

[K52.3-COLITIS INDETERMINADA]

[K52.81-GASTRITIS O GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA]

[K52.82-COLITIS EOSINOFÍLICA]

[K52.831-COLITIS COLAGENOSA]

[K52.838-OTRA COLITIS MICROSCÓPICA]

[K52.839-COLITIS MICROSCÓPICA, NO ESPECIFICADA]

[K52.83-COLITIS MICROSCÓPICA]

[K52.89-OTRAS GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFECCIOSAS ESPECIFICADAS]

[K52.8-OTRAS GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFECCIOSAS ESPECIFICADAS]

[K52.9-GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFECCIOSAS, NO ESPECIFICADAS]

[K52-OTRAS GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFECCIOSAS Y LAS NO ESPECIFICADAS]

CIE-9

- [001-COLERA]
- [002-FIEBRES TIFOIDEAS Y PARATIFOIDEAS]
- [003.0-GASTROENTERITIS POR SALMONELLA]
- [004-SHIGELOSIS]
- [005-OTRAS INTOXICACIONES ALIMENTICIAS (BACTERIANAS)]
- [005.0-INTOXICACION ALIMENTARIA ESTAFILOCOCCICA]
- [005.1-INTOXICACION ALIMENTARIA BOTULINICA]
- [005.2-INTOXICACION ALIMENTARIA POR CLOSTRIDIUM PERFRINGENS [C.WELCHII]]
- [005.4-INTOXICACION ALIMENTARIA DEBIDA A VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS]
- [005.81-INTOXICACION ALIMENTARIA DEBIDA A VIBRION VULNIFICUS]
- [005.89-INTOXICACION ALIMENTARIA POR OTRAS BACTERIAS]
- [005.9-INTOXICACION ALIMENTARIA NO ESPECIFICADA]
- [006-AMEBIASIS]
- [006.0-DISENTERIA AMEBICA AGUDA SIN ABSCESO]
- [006.1-AMEBIASIS INTESTINAL CRONICA SIN ABSCESO]
- [006.2-COLITIS AMEBIANA NO DISENTERICA]
- [006.8-INFECCION AMEBIANA -OTROS SITIOS]
- [006.9-AMEBIASIS, SIN ESPECIFICAR]
- [007-OTRAS ENFERMEDADES INTESTINALES PROTOZOARIAS]
- [007.0-BALANTIDIASIS]
- [007.1-GIARDIASIS]
- [007.2-COCCIDIOSIS]
- [007.4-CRIPTOSPORIDIOSIS]
- [007.3-TRICOMONIASIS INTESTINAL]
- [007.5-CYCLOSPORIASIS]
- [007.8-OTRA ENFERMEDAD INTESTINAL PROTOZOARIA ESPECIFICADA]
- [008-INFECCIONES INTESTINALES POR OTROS ORGANISMOS]
- [008.00 INFECCION INTESTINAL POR E. COLI INESPECIFICO]
- [008.01 INFECCION INTESTINAL POR E. COLI ENTEROPATOGENICO]
- [008.02 INFECCION INTESTINAL POR E. COLI ENTEROTOXIGENICO]
- [008.02 INFECCION INTESTINAL POR E. COLI ENTEROTOXIGENICO]
- [008.04 INFECCION INTESTINAL POR E. COLI ENTEROHEMORRAGICO]
- [008.09 OTRAS INFECCIONES INTESTINALES POR E. COLI]
- [008.2 INFECCION INTESTINAL POR AEROBACTER AEROGENES]
- [008.43 INFECCION INTESTINAL POR CAMPYLOBACTER]
- [008.41 INFECCION INTESTINAL POR ENTERITIS ESTAFILOCOCCOS]
- [008.44 INFECCION INTESTINAL POR YERSINIA ENTEROCOLITICA]
- [008.45 INFECCION INTESTINAL POR ENTERITIS CLOSTRIDIUM DIFFICILE]

[008.49 INFECCION INTESTINAL POR OTRAS BACTERIAS ESPCIFICADAS EN INFECCIONES INTESTINALES]

[008.5 ENTERITIS BACTERIANA, SIN ESPECIFICAR]

[008.61-ENTERITIS POR ROTAVIRUS]

[008.62-ENTERITIS POR ADENOVIRUS]

[008.63-ENTERITIS POR VIRUS DE NORWALK]

[008.64-ENTERITIS POR OTROS VIRUS REDONDOS DE TAMAÑO PEQUEÑO [SRV]]

[008.65-ENTERITIS POR CALICIVIRUS]

[008.66-ENTERITIS POR ASTROVIRUS]

[008.69-OTRAS ENTERITIS VIRALES]

[009-INFECCIONES INTESTINALES MAL DEFINIDAS]

[009.0-COLITIS, ENTERITIS Y GASTROENTERITIS INFECCIOSAS]

[009.1-COLITIS, ENTERITIS Y GASTROENTERITIS ORIGEN PRESUMIBLEMENTE INFECCIOSO]

[558-OTRA GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFECCIOSAS Y LAS NO ESPECIFICADAS]

[558.1-GASTROENTERITIS Y COLITIS POR RADIACION]

[558.2-GASTROENTERITIS Y COLITIS TOXICAS]

[558.3-GASTROENTERITIS Y COLITIS ALERGICAS]

[558.4-GASTROENTERITIS Y COLITIS EOSINOFILICAS]

[558.9-OTRAS GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFECCIOSA Y NO ESPECIFICADAS]

[787.91-DIARREA]