

Genómica de rotavirus. Impacto en salud pública

Susana López, MVirol,⁽¹⁾ Carlos F Arias, MVirol.⁽¹⁾

López S, Arias CF.
Genómica de rotavirus. Impacto en salud pública.
Salud Publica Mex. 2020;62:36-41.
<https://doi.org/10.21149/9965>

López S, Arias CF.
Rotavirus genomics. Public health impact
Salud Publica Mex. 2020;62:36-41.
<https://doi.org/10.21149/9965>

Resumen

Con la introducción de las vacunas de rotavirus Rotarix (RV1) o RotaTeq (RV5) en programas nacionales de vacunación de diversos países, surgió la preocupación de que la presión inmune generada condujera al aumento en la prevalencia de genotipos virales no incluidos en las vacunas, o bien del surgimiento de nuevas cepas que pudieran escapar a la respuesta inmune protectora inducida por la vacunación. La variación natural de los rotavirus ha hecho que sea muy difícil distinguir si el cambio en las cepas circulantes se debe a la presión selectiva impuesta por las vacunas o bien a la fluctuación natural de las cepas. Si acaso ha habido una presión selectiva, ésta ha sido hasta ahora baja. Sin embargo, es importante mantener la vigilancia epidemiológica y poner atención al surgimiento de cepas resistentes a la inmunidad, en particular en países en desarrollo en los que se ha descrito una mayor diversidad viral.

Palabras clave: vacuna; rotavirus; genotipos

Abstract

With the introduction of rotavirus vaccines Rotarix (RV1) or RotaTeq (RV5) in the immunization programs of an increasing number of countries, there is concern that the immune selection pressure induced will cause an increase in the prevalence of virus genotypes not included in the vaccine formulation, or to the appearance of novel rotavirus strains that could evade the protective immune response. The natural fluctuation of rotaviruses makes it difficult to distinguish if the change in the circulating strains is due to the vaccine selective pressure or to the natural diversity fluctuation of viruses. If there has been a selective pressure, it has been low so far. However, it is important to keep an epidemiological surveillance and pay attention to the emergence of strains that are resistant to the vaccine, in particular in those countries where the viral diversity has been shown to be higher.

Keywords: vaccine; rotavirus; genotypes

Una de las preocupaciones presentes desde la introducción de las vacunas contra rotavirus (RV) de manera masiva es que la vacunación pudiera conducir a la selección y aumento en la prevalencia de genotipos de RV que no están incluidos en las vacunas, o bien al surgimiento de nuevas cepas del virus que pudieran escapar a la respuesta inmune protectora inducida por la vacunación, lo que afectaría la efectividad de las vacunas actualmente empleadas. En este artículo se revisan los aspectos básicos de la estructura y clasificación de los RV, así como los estudios que caracterizan a las cepas

que han circulado antes y después de la inclusión de la vacuna antirrotavirus en los programas nacionales de inmunización, con el objetivo de entender el efecto de la vacunación sobre la dinámica evolutiva de los virus.

Estructura

Los RV constituyen un género dentro de la familia *Reoviridae*. El virión maduro, de aproximadamente 100 nm de diámetro, está compuesto por tres capas concéntricas de proteína que engloban al genoma viral formado por

(1) Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México. Cuernavaca, Morelos, México.

Fecha de recibido: 6 de agosto de 2018 • Fecha de aceptado: 7 de mayo de 2019

Autor de correspondencia: Dr. Carlos F Arias. Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Av. Universidad 2001, col. Chamilpa. 62210 Cuernavaca, Morelos, México.

Correo electrónico: arias@ibt.unam.mx

11 segmentos de RNA de doble cadena (RNAdc) que codifica por seis proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, y VP7) y seis no estructurales (NSP1-NSP6). Las proteínas no estructurales están involucradas en la replicación del genoma viral y en antagonizar la respuesta inmune innata, mientras que las proteínas estructurales determinan la especificidad del huésped y la entrada a la célula.¹ La capa más interna del virión está formada por la proteína VP2 y por pequeñas cantidades de las proteínas VP1 (la RNA polimerasa del virus) y VP3 (la guanilil-metil transferasa). En conjunto, el RNA del virus y las proteínas VP1, VP2, y VP3 forman el núcleo o core viral; alrededor de éste se localiza la proteína VP6, que forma la capa intermedia del virus, y sobre ésta se ensambla la capa más externa del virión, formada por la glicoproteína VP7, de la cual se proyectan 60 espículas constituidas por VP4, la proteína de unión a la célula. Esta proteína se corta con tripsina, lo que da como resultado dos polipéptidos de menor peso molecular, VP5 y VP8, que forman parte de la partícula infecciosa.¹ Las proteínas VP4 y VP7 contienen determinantes antigénicos que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes,^{2,3} los cuales han sido mapeados a través de la caracterización de virus mutantes resistentes a la neutralización y la obtención de la estructura cristalográfica de estas proteínas. Esta información, aunada a la secuenciación del genoma del virus, y en particular de los genes que codifican por VP4 y VP7, permite monitorear cambios antigénicos en los virus circulantes que pudiesen influenciar la efectividad de las vacunas empleadas.

Clasificación

A la fecha se han encontrado 10 grupos diferentes de RV (A-J) basados en la secuencia y en las características antigénicas de la proteína VP6.^{4,6} En este artículo se hará referencia a los RV del grupo A, ya que representan el principal grupo de importancia médica y veterinaria. Éstos se clasifican, además, en genotipos G y P, con base en la secuencia de los genes que codifican por la glicoproteína VP7 (serotipos G) y la proteína sensible a proteasa VP4 (serotipos P), lo que ha dado lugar a un sistema de clasificación dual.¹ Hasta ahora se han identificado 32 genotipos G y 47 genotipos P,⁷ aunque las combinaciones G y P más prevalentes en el mundo son G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] y G12P[8].⁸⁻¹⁰ Esta clasificación binaria se ha utilizado ampliamente, sin embargo, este sistema no contempla la variabilidad de los 11 segmentos de RNAdc que conforman el genoma viral, lo que 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. Estas limitaciones se han subsanado

recientemente gracias a los avances metodológicos de secuenciación masiva que permiten obtener de manera rutinaria la secuencia de genomas completos del virus y a la creación de un sistema de clasificación basado en la secuencia de nucleótidos de los 11 segmentos de RNAdc, lo que ha permitido asignar cada segmento génico a un genotipo particular.¹¹ En esta clasificación, los segmentos genómicos que codifican para VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5/6 son representados por el siguiente acrónimo: Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx, en el que x es igual a un número arábigo. Los genotipos de VP7 y VP4 usados en esta clasificación son los mismos que se usan en el sistema binario anteriormente descrito. Con este sistema de clasificación se han descrito tres genogrupos (GG) dominantes de RV (llamados GGI-tipo-Wa, GGII-tipo-DS-1 y GGIII-tipo AU1). El GGI tiene la siguiente constelación de genes: I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1, el GGII: I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 y el GGIII: I3-R3-C3-M3-A3-N3-T3-E3-H3.

Vacunas contra rotavirus

Actualmente existen en el mercado dos vacunas que se utilizan en la mayoría de los países, RotaTeq (Merck) y Rotarix (Glaxo-Smith Kline).^{12,13} RotaTeq (RV5) es una vacuna que contiene cinco virus rearreglantes entre cepas humanas y una bovina; cuatro de los virus rearreglantes contienen el gen de VP7 correspondiente a los genotipos G1, G2, G3 o G4 y el gen de VP4 derivado de la cepa bovina WC3 (G6P[5]); el quinto virus tiene el gen de la proteína VP4 de la cepa humana P[8] y la proteína VP7 de WC3.¹⁴ En contraste, la vacuna Rotarix (RV1) es una vacuna monovalente derivada de un RV humano genotipo G1P[8].¹⁵ Estudios posvacunación han establecido que ambas vacunas previenen entre 85 y 100% de gastroenteritis severa en países en desarrollo;¹⁶ desafortunadamente, y por razones aún no completamente descifradas, la eficacia de estas vacunas ha sido menor en países en vías de desarrollo, con 39-77% en países de Asia y África.¹⁷⁻²⁰

Evolución de las cepas de rotavirus

La introducción de las vacunas RV1 y RV5 de manera extensiva en diferentes países ha generado la preocupación de que la vacunación pudiera generar cambios en los patrones de las cepas circulantes, con la selección de cepas resistentes a la vacuna que pudieran incluir genotipos que no están incluidos en las vacunas, o sólo parcialmente incluidos, como los virus G2P[4], G9P[4] y G12P[8], o bien aparecer nuevas cepas de RV derivadas de eventos zoonóticos o de rearreglos genéticos entre diferentes cepas humanas, o entre humanas y animales.

Las posibles nuevas cepas del virus pueden emerger a través de diferentes mecanismos que aumentan la diversidad genómica y antigénica del RV: 1) la acumulación de mutaciones puntuales (deriva génica) debida principalmente a la naturaleza errática de la polimerasa viral que incrementa la diversidad antigénica; 2) la generación de rearrreglos; dada la naturaleza segmentada del genoma de los RV, cuando dos cepas distintas del virus coinfectan a una misma célula puede haber un intercambio de genes, lo que da lugar a virus rearrreglantes con características antigénicas y genéticas nuevas. Estos virus rearrreglantes pueden ocurrir entre dos cepas de RV de origen humano o bien entre cepas de origen humano y animal y; 3) introducción en la población humana de cepas de RV de origen animal, a través de eventos zoonóticos. Estos eventos representan una manera aún más brusca de incorporar a la circulación un nuevo grupo de genes con el potencial de escapar a la respuesta inmune inducida por las vacunas.

En principio, variantes virales generados por cualquiera de estos mecanismos pudieran ser seleccionados positivamente ante la presión de la respuesta inmune inducida por la vacunación y provocar, en el largo plazo, que la efectividad de las vacunas disminuya. Por la importancia que esto implica en salud pública, se han realizado estudios en varios países y hay muchos más en progreso, dirigidos a monitorear la aparición de nuevas cepas circulantes en la población a través de la caracterización de las cepas de RV que circulaban antes y después de incluir la vacuna contra RV en los programas nacionales de vacunación.

Variación en los genotipos predominantes antes y después de la vacunación

Cepas G2P[4]. Después de la introducción de la vacuna RV1, se observó un incremento en la prevalencia de cepas G2[P4] en varios países de Latinoamérica y Europa, así como en Australia, sin embargo, se encontró un aumento similar de este genotipo en países en los que no se había utilizado la vacuna.²¹ Más aún, en Brasil la vacuna RV1 fue capaz de prevenir de manera efectiva las infecciones causadas por la cepa G2[P4].²² Estos resultados sugieren, en general, que la predominancia de G2P[4] después del inicio de la vacunación se debió principalmente a la variación natural del virus. En concordancia con esto, el genotipo G2P[4] fue predominante antes y después de la introducción de RV1 en Colombia y la prevalencia de esta cepa disminuyó en los años siguientes.²³

Cepas G9P[4]. En México, Guatemala y Honduras se encontró un aumento en la circulación de cepas poco comunes durante y después de la introducción de Rota-

rix;²⁴ estas cepas, con genotipo G9P[4], no comparten los genotipos G y P con la vacuna. Sin embargo, en México se demostró posteriormente que la vacuna RV1 tuvo una efectividad de 94% contra hospitalizaciones por la nueva cepa G9P[4], lo que indica que su aparición no estaba relacionada con una presión selectiva inducida por la vacunación, aunque es recomendable tomar estos datos con precaución debido al pequeño número de muestras analizadas.^{25,26}

Cepas G12P[8]. Los RV con genotipo G12P[8] se encuentran también dentro de las cepas de RV que han mostrado una emergencia a nivel global, incluyendo países de Latinoamérica, Europa y África.²⁷⁻³³ En Nicaragua se mostró un aumento en hospitalizaciones debido a este virus, a pesar de un nivel alto de cobertura (>90%) con la vacuna RV5, y en México con la vacuna RV1. Sin embargo, al igual que con otros serotipos, el hecho de que haya existido un aumento en la circulación de virus con este genotipo en países en los que no se ha implementado la vacunación a nivel nacional sugiere que el aumento en la frecuencia de aparición de esta cepa no se debe a una presión selectiva por la vacunación.

Cepas G1P[8], homotípicas a la vacuna RV1. En la mayor parte de los países en que se ha introducido la vacuna de RV se ha observado una disminución en la frecuencia de los virus con genotipo G1P[8], que se han reemplazado, como se describió anteriormente, con cepas emergentes. Sin embargo, existe la posibilidad de que las cepas G1P[8] que circulan después del inicio de la vacunación tuvieran propiedades antigénicas diferentes a las cepas G1P[8] previas. Un estudio filogenético en Eslovenia, un país con una baja cobertura de vacunación (25%), reveló diferencias considerables en las secuencias de las proteínas VP7 y VP8. La mayor parte de las cepas G1P[8] posteriores a la vacunación mostraron linajes distantes a la cepa vacunal y parecidas a las cepas G1P[8] prevacuna.³⁴ Estos datos sugieren que, a pesar de la baja cobertura en vacunación, ésta puede haber influido en el cambio del perfil molecular de las cepas circulantes. De manera similar, un estudio realizado en Zimbawe mostró que dos años después de haber introducido la vacuna RV1 en el esquema nacional de inmunización, el serotipo G1P[8] se convirtió de manera inesperada en el más frecuente (30%), comparado con 6% antes de la vacunación.³⁵

Genómica de rotavirus y rearrreglos genómicos

Un nivel más profundo para caracterizar la diversidad genómica y antigénica de los RV es el análisis completo

del genoma, esto es, la secuenciación de los 11 segmentos de RNA que lo constituyen. Esto permite caracterizar la evolución de los RV a un nivel más detallado que la determinación de los genotipos G y P, lo que es relevante porque, en principio, cepas que tengan el mismo genotipo G y P pudieran tener diferencias en otros genes que impacten en diferentes propiedades del virus, como su virulencia, su transmisibilidad o su antigenicidad, entre otras, y, por lo tanto, en la capacidad del virus para escapar a la inmunidad inducida por la vacuna. Esta caracterización facilita también la detección de rearrreglos genéticos entre virus humanos o entre virus humanos y animales.

Los estudios genómicos están apenas iniciando; hasta ahora han sido descriptivos y han reportado la ocurrencia de rearrreglos de genes entre cepas vacunales y silvestres, así como entre cepas silvestres. En un estudio reciente en Malawi, se examinó la filodinámica de cepas G1P[8] que circularon antes (1998-2012) y después (2013-2014) de la introducción de la vacuna en 2012. Todas las cepas prevacuna secuenciadas tuvieron una constelación genética similar a la cepa de referencia Wa, GGI, mientras que las cepas posvacuna tuvieron una constelación genética parecida a la cepa de referencia DS1, GGII. El análisis llevó a la conclusión de que este cambio en los genes internos pudiera tener un papel importante en la evasión inmune, por lo que la eficacia de las vacunas contra este tipo de cepas atípicas debe ser evaluada.³⁶

Con base en la capacidad de los RV para intercambiar genes entre diferentes cepas, es posible que el uso amplio de las vacunas RV1 y RV5 lleve al rearrreglo de genes entre las cepas vacunales y cepas silvestres. En Nicaragua se detectó una cepa de virus de genotipo G1P[8] que contenía el gen de NSP2 de la cepa RV5, lo cual indica que los virus rearrreglantes pueden ser viables, transmisibles y causar la enfermedad.³⁷ De igual manera, se reportó el aislamiento de un rearrreglante del virus vacunal RV5 aislado de un niño con gastroenteritis severa que no había sido vacunado, lo que sugiere la posibilidad de que el rearrreglo de genes pudiera haber aumentado la virulencia del virus derivado de la vacuna.³⁸ También se han reportado infecciones sintomáticas en niños infectados con rearrreglantes de la cepa RV5 en Finlandia y Australia.^{39,40} Igualmente se han reportado rearrreglos entre la cepa vacunal RV1 y cepas silvestres, lo que sugiere que, al igual que RV5, el uso amplio de la vacuna monovalente puede introducir genes en la población de virus circulantes en la población vacunada y viceversa.⁴¹

Además de permitir la identificación de rearrreglos, los análisis genómicos permiten la identificación de sublinajes o clados dentro de cada uno de los segmentos del genoma. En un estudio en el que se analizaron 51 cepas G3[P4] colectadas en la ciudad de Washington D.C. entre

1974 y 1991, se encontró que, a diferencia de los virus colectados en 1976 en los que se observaron varios clados de G3[P4] circulando de manera estable en la población de niños hospitalizados por diarrea, en 1991 hubo un solo clado dominante, que pudo haber surgido por un rearrreglo que le haya conferido una ventaja en su replicación en relación con los otros clados.⁴² En Sicilia se reportaron dos o tres sublinajes para cada uno de los genes de 22 cepas G12P[8] caracterizadas.²⁸ Un estudio realizado en Bélgica encontró que varios de los genes de las cepas G2P[4] que circularon después de la introducción de la vacuna en 2006 estuvieron filogenéticamente más relacionadas con cepas de origen animal que con humanas, lo que sugiere que la ocurrencia de rearrreglos entre virus de diferentes especies pudieron haber tenido un papel en el aumento en la frecuencia de los virus G2P[4] en los años posteriores al inicio de la vacunación.⁴³

Zoonosis

Los RV del grupo A infectan y causan diarrea no sólo en niños sino también en una amplia variedad de animales. Esto hace que el potencial zoonótico y la transmisión de los RV del grupo A entre diferentes especies, incluyendo humanos, sean altas. Sin embargo, sólo en algunos casos, aparentemente no frecuentes, cepas animales pueden transmitirse a humanos y causar la enfermedad. En un caso se describió la transmisión directa y sintomática de un RV bovino G6[P1] a un niño.⁴⁴ Otros reportes describieron el aislamiento de virus típicos de cerdos y bovinos en niños con infecciones sintomáticas.⁴⁵⁻⁴⁷ Estas observaciones refuerzan el potencial de RV animales para cruzar la barrera de especie y muestran que no todas las cepas animales causan infecciones naturalmente atenuadas en humanos.

Conclusiones

En los diferentes países en los que se ha introducido la vacuna monovalente o la pentavalente se ha observado una disminución de las gastroenteritis en general, y/o de las gastroenteritis por RV en particular. Sin embargo, los RV continúan circulando en las poblaciones vacunadas y no vacunadas, y permanecen como un problema importante en todos ellos, principalmente en países en desarrollo en los cuales las vacunas han demostrado ser menos eficientes.²⁵

En general, en los estudios en los que se han caracterizado los virus circulantes antes y después de la introducción de las vacunas RV1 y RV5, se han observado cambios en los genotipos G y P, y en la aparición de virus rearrreglantes. La variación de los genotipos de año a año y en las diferentes regiones geográficas hace que sea difícil distinguir si el cambio en las cepas circu-

lantes que se ha observado se debe a la presión selectiva impuesta por las vacunas o bien a la fluctuación natural de las cepas. Si acaso ha habido una presión selectiva, ésta ha sido baja hasta ahora.

Por otro lado, parece claro que no ha ocurrido una sustitución rápida de las cepas circulantes, posiblemente debido al hecho de que las vacunas protegen de manera heterotípica. Sin embargo, es importante estar atentos a cepas que puedan ser seleccionadas paulatinamente por la presión selectiva de la vacunación, en particular en países en desarrollo en los que se ha descrito una mayor diversidad viral. En este sentido, es importante continuar y expandir los estudios genómicos para mejorar la comprensión de la diversidad genética, evolución y variación temporal y geográfica de las cepas circulantes en esta era posvacunal, así como determinar la eficacia de la vacunación contra diferentes genotipos de virus. Es también importante buscar correlatos entre las características genómicas de las diferentes cepas y su capacidad para evadir la respuesta inmune, modificar su virulencia y adquirir ventajas en su capacidad de replicarse y de mantenerse circulando en diferentes poblaciones humanas.

Los estudios genómicos han sido muy importantes para detectar con mayor facilidad los virus zoonóticos y empezar a entender su epidemiología, lo cual es de gran relevancia ya que, independientemente de su capacidad para transmitirse directamente de persona a persona, la que hasta ahora ha sido baja, pueden sufrir rearrreglos con cepas humanas e influir a largo plazo en el patrón de genotipos que circulan en humanos, como se mostró para el caso de los virus G9[P8].^{9,48}

El conocimiento generado en la dinámica evolutiva de los RV y la protección homotípica y heterotípica deberían ser utilizados para el diseño y desarrollo de vacunas de nueva generación. La capacidad actual de modificar de manera dirigida el material genético de los RV a través de sistemas de genética reversa⁴⁹ sin duda favorecerá el desarrollo de estas vacunas.

Agradecimientos

El trabajo en el laboratorio sobre la genética y genómica de rotavirus ha sido apoyado parcialmente con un donativo de DGAPA_UNAM (#IG200317).

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Estes MK, Greenberg HB. Rotaviruses. En: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1347-401.
- Aoki ST, Settembre EC, Trask SD, Greenberg HB, Harrison SC, Dor-

- mitzer PR. Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab. *Science*. 2009;324(5933):1444-7. <https://doi.org/10.1126/science.1170481>
- Dormitzer PR, Sun ZY, Wagner G, Harrison SC. The rhesus rotavirus VP4 sialic acid binding domain has a galectin fold with a novel carbohydrate binding site. *EMBO J*. 2002;21(5):885-97. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.5.885>
- Banyai K, Kemenesi G, Budinski I, Foldes F, Zana B, Marton S, et al. Candidate new rotavirus species in Schreiber's bats, Serbia. *Infect Genet Evol*. 2017;48:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.12.002>
- Matthijnssens J, Otto PH, Ciarlet M, Desselberger U, Van Ranst M, Johne R. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol*. 2012;157(6):1177-82. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1273-3>
- Mihalov-Kovacs E, Gellert A, Marton S, Farkas SL, Feher E, Oldal M, et al. Candidate new rotavirus species in sheltered dogs, Hungary. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(4):660-3. <https://doi.org/10.3201/eid2104.141370>
- Leuven KU. Rotavirus classification working group 2017 [citado agosto 2018]. Disponible en: <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>
- Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis*. 2005;192(suppl 1):S146-59. <https://doi.org/10.1086/431499>
- Matthijnssens J, Heylen E, Zeller M, Rahman M, Lemey P, Van Ranst M. Phylodynamic analyses of rotavirus genotypes G9 and G12 underscore their potential for swift global spread. *Mol Biol Evol*. 2010;27(10):2431-6. <https://doi.org/10.1093/molbev/msq137>
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005;15(1):29-56. <https://doi.org/10.1002/rmv.448>
- Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, Arijs I, Delbeke T, McDonald SM, et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J Virol*. 2008;82(7):3204-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02257-07>
- Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-2):1-25. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194371
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):304-6. <https://doi.org/10.3201/eid1202.050006>
- Matthijnssens J, Joëlsson DB, Warakomski DJ, Zhou T, Mathis PK, van Maanen MH, et al. Molecular and biological characterization of the 5 human-bovine rotavirus (WC3)-based reassortant strains of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Virology*. 2010;403(2):111-27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.04.004>
- Ward RL, Bernstein DI. Rotarix: a rotavirus vaccine for the world. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):222-8. <https://doi.org/10.1086/595702>
- Gray J. Rotavirus vaccines: safety, efficacy and public health impact. *J Intern Med*. 2011;270(3):206-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02409.x>
- Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):606-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60889-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60889-6)
- Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362(4):289-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904797>
- Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life

- in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine*. 2009;27(43):5936-41. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.098>
20. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60755-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60755-6)
21. Doro R, Laszlo 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? *Infect Genet Evol*. 2014;28:446-61. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.017>
22. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010;201(3):363-9. <https://doi.org/10.1086/649843>
23. Pelaez-Carvajal D, Cotes-Cantillo K, Paternina-Caicedo A, Gentsch J, de la Hoz-Restrepo F, Patel M. Characterization of rotavirus genotypes before and after the introduction of a monovalent rotavirus vaccine in Colombia. *J Med Virol*. 2014;86(6):1083-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.23899>
24. Quaye O, McDonald S, Esona MD, Lyde FC, Mijatovic-Rustempasic S, Roy S, et al. Rotavirus G9P[4] in 3 countries in Latin America, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(8):1332-3. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130288>
25. Bucardo F, Nordgren J. Impact of vaccination on the molecular epidemiology and evolution of group A rotaviruses in Latin America and factors affecting vaccine efficacy. *Infect Genet Evol*. 2015;34:106-13. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.06.013>
26. Yen C, Figueroa JR, Uribe ES, Carmen-Hernandez LD, Tate JE, Parashar UD, et al. Monovalent rotavirus vaccine provides protection against an emerging fully heterotypic G9P[4] rotavirus strain in Mexico. *J Infect Dis*. 2011;204(5):783-6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir390>
27. Benhafid M, Elomari N, Azzouzi-Idrissi M, Rguig A, Gentsch JR, Parashar U, et al. Effect of monovalent rotavirus vaccine on rotavirus disease burden and circulating rotavirus strains among children in Morocco. *J Med Virol*. 2015;87(6):944-53. <https://doi.org/10.1002/jmv.24122>
28. De Grazia S, Doro R, Bonura F, Marton S, Cascio A, Martella V, et al. Complete genome analysis of contemporary G12P[8] rotaviruses reveals heterogeneity within Wa-like genomic constellation. *Infect Genet Evol*. 2016;44:85-93. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.06.039>
29. Delogu R, Ianiro 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;87(8):1292-302. <https://doi.org/10.1002/jmv.24180>
30. González-Ochoa G, Quintero-Ochoa GJ, Calleja-García PM, Rosas-Rodríguez JA, Virgen-Ortiz A, Tamez-Guerra P. Detection of emerging rotavirus G12P[8] in Sonora, Mexico. *Acta Virol*. 2016;60(2):136-42. https://doi.org/10.4149/av_2016_02_136
31. Lartey BL, Damanka S, Dennis FE, Enweronu-Laryea CC, Addo-Yobo E, Ansong D, et al. Rotavirus strain distribution in Ghana pre- and post-rotavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2018;36(47):7238-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.010>
32. Oluwatoyin-Japhet M, Adeyemi-Adesina O, Famurewa O, Svensson L, Nordgren J. Molecular epidemiology of rotavirus and norovirus in Ile-Ife, Nigeria: high prevalence of G12P[8] rotavirus strains and detection of a rare norovirus genotype. *J Med Virol*. 2012;84(9):1489-96. <https://doi.org/10.1002/jmv.23343>
33. Tort LF, Victoria M, Lizasoain AA, Castells M, Maya L, Gomez MM, et al. Molecular epidemiology of group A rotavirus among children admitted to hospital in Salto, Uruguay, 2011-2012: first detection of the emerging genotype G12. *J Med Virol*. 2015;87(5):754-63. <https://doi.org/10.1002/jmv.24123>
34. Steyer A, Sagadin M, Kolenc M, Poljsak-Prijatelj M. Molecular characterization of rotavirus strains from pre- and post-vaccination periods in a country with low vaccination coverage: the case of Slovenia. *Infect Genet Evol*. 2014;28:413-25. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.06.021>
35. Mukaratirwa A, Berejena C, Nziramasanga P, Ticklay I, Gonah A, Nathoo K, et al. Distribution of rotavirus genotypes associated with acute diarrhoea in Zimbabwean children less than five years old before and after rotavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2018;36(47):7248-55. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.069>
36. Jere KC, Chaguzo 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-I-Like Backbone after Rotavirus Vaccine Introduction in Malawi. *J Virol*. 2018;92(3):pii: e01246-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01246-17>
37. 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;12(6):1282-94. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.03.007>
38. 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;125(2):e438-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1901>
39. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, Crawford NW, BATTERY JP, Lyon M, et al. Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis*. 2012;206(3):377-83. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis361>
40. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(9):992-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825d611e>
41. Rose TL, Marques da Silva MF, Gomez MM, Resque HR, Ichihara MY, Volotao Ede M, et al. Evidence of vaccine-related reassortment of rotavirus, Brazil, 2008-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1843-6. <https://doi.org/10.3201/eid1911.121407>
42. McDonald SM, Matthijnsens J, McAllen JK, Hine E, Overton L, Wang S, et al. Evolutionary dynamics of human rotaviruses: balancing reassortment with preferred genome constellations. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000634>
43. Zeller M, Nuyts V, Heylen E, De Coster S, Conceicao-Neto N, Van Ranst M, et al. Emergence of human G2P[4] rotaviruses containing animal derived gene segments in the post-vaccine era. *Sci Rep*. 2016;6:36841. <https://doi.org/10.1038/srep36841>
44. Doan YH, Nakagomi T, Aboudy Y, Silberstein I, Behar-Navat E, Nakagomi O, et al. Identification by full-genome analysis of a bovine rotavirus transmitted directly to and causing diarrhea in a human child. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):182-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02062-12>
45. Cowley D, Donato CM, Roczo-Farkas S, Kirkwood CD. Novel G10P[14] rotavirus strain, northern territory, Australia. *Infect Genet Dis*. 2013;19(8):1324-7. <https://doi.org/10.3201/eid1908.121653>
46. Komoto S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Ide T, Sinchai P, Upachai S, et al. Identification and characterization of a human G9P[23] rotavirus strain from a child with diarrhoea in Thailand: evidence for porcine-to-human interspecies transmission. *J Gen Virol*. 2017;98(4):532-8. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000722>
47. Martinez M, Galeano ME, Akopov A, Palacios R, Russomando G, Kirkness EF, et al. Whole-genome analyses reveals the animal origin of a rotavirus G4P[6] detected in a child with severe diarrhea. *Infect Genet Evol*. 2014;27:156-62. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000722>
48. Iturriza-Gomara M, Cubitt D, Steele D, Green J, Brown D, Kang G, et al. Characterisation of rotavirus G9 strains isolated in the UK between 1995 and 1998. *J Med Virol*. 2000;61(4):510-7. [https://doi.org/10.1002/1096-9071\(200008\)61:4<510::AID-JMV15>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1096-9071(200008)61:4<510::AID-JMV15>3.0.CO;2-Q)
49. Kanai Y, Komoto S, Kawagishi T, Nouda R, Nagasawa N, Onishi M, et al. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):2349-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618424114>