



Vacuna de Rotavirus: Experiencia en Venezuela

Irene Pérez Schael¹.
Belén Salinas².

¹Instituto de Biomedicina Fuvesin - Universidad Central de Venezuela -
Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Caracas, Venezuela

²Ciudad Hospitalaria "Dr Enrique Tejera" (CHET) Insalud- Universidad de
Carabobo. Estado Carabobo, Venezuela.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

El desarrollo de una vacuna para prevenir la diarrea severa causada por rotavirus ha sido un proceso muy complejo que ha marcado hitos en el mundo y ha generado nuevas pautas para el desarrollo de vacunas. Los estudios de Venezuela han sido críticos para el desarrollo y registro de la primera vacuna de rotavirus (RotaShield) y también en los estudios con la nueva vacuna (Rotarix), recientemente registrada en México (Julio de 2004) por GlaxoSmithKline (GSK). Este proceso constituye una estrategia innovadora de producción, registro y comercialización de un producto biológico que ha sido realizado a partir de los estudios de eficacia llevados a cabo, principalmente, en países latinoamericanos, donde más se necesita la vacuna. En este trabajo se describe la situación actual de la vacuna humana Rotarix.

ROTAVIRUS VACCINE: VENEZUELA'S EXPERIENCE

SUMMARY

The development of a vaccine to prevent severe diarrhoea caused by rotavirus has been a very complex process that has marked landmarks in the world and generated new rules for vaccine development. The studies of Venezuela have been critical for the development and registration

of the first rotavirus vaccine (RotaShield) and also in the studies with the new vaccine (Rotarix), recently registered in Mexico (July 2004) for GlaxoSmithKline (GSK). This process constitutes an innovative registration, commercialization and production strategy of a biological product that it has been carried out from studies of effectiveness, mainly, in latinamerican countries, where the vaccine is needed. In this work the current situation of the human vaccine Rotarix is described.

KEY WORDS: Rotavirus, vaccine, vaccine development

INTRODUCCIÓN

Hasta hace poco, se había establecido que la salud era consecuencia del desarrollo social y económico. Pero ahora se ha venido estudiando esta relación al revés: la salud como causa de desarrollo social y económico. Estudios recientes realizados por el Dr. David Bloom, en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, muestran que la salud de una población constituye el motor de su crecimiento económico y su desarrollo social¹. Se ha determinado que un incremento de 10 años en la expectativa de vida se traduce en el aumento de un punto (1%) en el crecimiento económico anual per cápita. De las intervenciones de Salud, las vacunas constituyen las de mayor impacto económico. Las inmunizaciones evitan la enfermedad, hospitalizaciones y los costos médicos y sociales asociados a éstas. Estos estudios han mostrado que las inmunizaciones tienen impacto en la productividad, el desarrollo cognitivo, logros educativos, ahorro, inversión extranjera, fertilidad, salud de la población y crecimiento en el ingreso. La tasa de retorno de la inversión en programas de inmunizaciones es estimada, conservadoramente, en 12% para el 2005 y en 18% para el 2020¹.

Una vacuna se desarrolla para producir un impacto en la salud de la comunidad, específicamente en la población infantil. Sin embargo, desde la creación de una vacuna hasta que ésta es aplicada, existe un largo y complicado camino por recorrer. Este proceso de desarrollo requiere de la interacción dinámica entre la ciencia, la salud pública y la industria. Implica investigación básica y aplicada, conocimiento epidemiológico de la enfermedad, la participación de los organismos reguladores (internacionales y locales), de la industria farmacéutica y de los organismos internacionales en salud para apoyar y difundir la información. Este proceso complejo comprende la creación del producto, su evaluación en distintas poblaciones (pruebas clínicas), su registro, producción y comercialización. También requiere que se genere la evidencia necesaria de su necesidad en la comunidad para su introducción racional en el mercado (nuevas vacunas). Así que es evidente la participación de muchos actores: grupos de investigación (creación de la vacuna y ejecución de los ensayos clínicos), agencias regulatorias (FDA y otras), organismos internacionales (OMS, UNICEF, Banco Mundial, PAHO), gobiernos nacionales, agencias de financiamiento (GAVI, Children's Vaccine Program, Rockefeller Foundation) y las compañías farmacéuticas (IFPMA-Federación Internacional de Asociaciones de Manufacturas Farmacéuticas - producción a gran escala y comercialización del producto). En realidad, crear y producir una vacuna es muy costoso.

IMPACTO, FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Impacto de los rotavirus

Los rotavirus son la causa más frecuente de diarrea severa y son encontrados en cada rincón del mundo donde se busquen. Son democráticos porque infectan a ricos, pobres, negreos, blancos, habitantes del hemisferio norte o sur. Cada año causan 440 mil muertes en niños menores de 5 años, 2 millones de ingresos a los hospitales, 25 millones de visitas al médico y 111 millones de episodios de diarrea².

El mayor impacto de hospitalizaciones y muertes ocurre en los países más pobres. Venezuela no se escapa a este escenario. Estos virus son los responsables del 20 al 50% de las diarreas tratadas

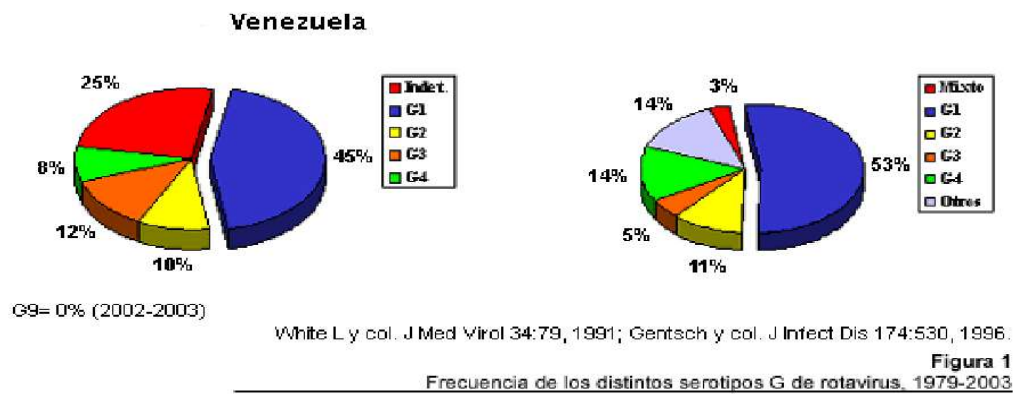
en los hospitales³. Estudios realizados en Valencia, Estado Carabobo (Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" - CHET) muestran que los rotavirus son los responsables del 2% de las consultas hospitalarias, 3% de las hospitalizaciones y el 18% de las muertes por diarrea y de un 33% en las hospitalizaciones⁴. Extrapolaciones de los datos de los estudios realizados en Carabobo muestran que los rotavirus causan cada año en Venezuela: 118.000 episodios de diarrea, 39.000 hospitalizaciones y de 260 a 600 muertes en los niños menores de 5 años^{2,4,5}.

Frecuencia de los serotipos de Rotavirus

Los rotavirus pertenecen a la familia viral Reoviridae y contienen ARN segmentado como material genético. Ellos están formados por tres capas y dentro de la capa más interna se encuentran 11 segmentos de ARN que codifican, cada uno, para una proteína, excepto en el segmento 11 que codifica para 2 (6 estructurales y 5 se sintetizan durante la infección).

Los rotavirus tienen 3 proteínas (VP4, VP6 y VP7) que se distinguen por su actividad inmunogénica y que constituyen la base para su clasificación en grupos, sub-grupos, serotipos y genotipos⁶. La proteína VP6 (más interna y abundante) determina la clasificación en grupos y sub-grupos. Existen 7 grupos denominados A, B, C, D, E, F y G. Los grupos A, B y C infectan a humanos y animales, los restantes solo afectan animales. El grupo A es el más común (objeto de la vacuna) y se divide en 2 sub-grupos I y II de acuerdo al patrón de migración electroforética del genoma. La proteína VP4, ubicada en la capa más externa, tiene capacidad neutralizante que determina la clasificación en 21 genotipos P por proteasa. La proteína VP7 está también ubicada en la capa externa, tiene actividad neutralizante y comprende 14 serotipos G por glicoproteína. Aunque esta clasificación binaria permite múltiples combinaciones, solo pocas de ellas son estables en la naturaleza. En humanos se han detectado los genotipos P[4], P[6], P[8] (el más común) y P9 y los serotipos G1, G2, G3, G4, G5, G6, G8, G9, G10 y G12.

El conocimiento de la inmunidad de estas proteínas constituyó el desarrollo de las vacunas polivalentes debido a la diversidad existente en las proteínas VP4 y VP7. Los serotipos que circulan con más frecuencia en Venezuela y el Mundo (Ver Figura 1) son G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8]⁷⁻¹⁰, siendo el G1 el más frecuente (45-53%), el G2 (10-11%), G3 (12-5%) y G4 (8-14%). En el mundo el 88% de las cepas de rotavirus que circulan pertenecen a éstos 4 tipos, mientras que solo un 12% pertenece a los otros serotipos (G9, G5, G8 y G10)^{8,10}. No obstante, la circulación de cada serotipo varía en el mundo. Mientras que en Estados Unidos, Europa y Australia el 70% de las cepas son G1P[8], América Latina y Asia ellos constituyen el 30% y en África el 23%.



Los nuevos serotipos o virus emergentes en países en desarrollo constituyen una preocupación en el diseño de la vacuna. Sin embargo, se podría decir que con la excepción del serotipo G2P[4], el resto de los serotipos presentan alta homología antigénica lo que permite el uso de una vacuna monovalente que produzca inmunidad cruzada.

Epidemiología de los rotavirus.

La epidemiología de los rotavirus muestra que son obicuos y muy frecuentes¹¹. Los rotavirus causan desde una infección asintomática hasta diarreas muy severas. La enfermedad ocurre frecuentemente entre los 3 y 24 meses de edad. El mayor riesgo de sufrir la enfermedad severa está en la población de bajos recursos económicos. Practicamente infectan a todos los niños antes de cumplir los 5 años de edad. La epidemiología de los rotavirus presentan diferencias entre los países desarrollados y en desarrollo y esto tiene mucha importancia en el momento de diseñar una vacuna¹².

En los países desarrollados de clima templado, los rotavirus presentan una marcada estacionalidad, con alta frecuencia durante los meses fríos y secos del invierno. Debido a esto, la frecuencia mayor de las infecciones ocurre entre los 9 y 15 meses de edad y el 65% de las infecciones se presenta en el primer año de vida. En éstos países el riesgo de morir por causa de un rotavirus es bajo, circulan pocos serotipos (los más comunes), y hay pocas infecciones mixtas. Mientras que en los países en desarrollo el virus circula durante todo el año, con mayor frecuencia entre los 6 y 9 meses de edad, lo que indica que el 85% de las infecciones ocurren durante el primer año de vida. La presencia de infecciones mixtas es común, la circulación de cepas distintas es frecuente y el riesgo a morir es alto¹².

ESTUDIOS CLÍNICOS CON DISTINTAS ESTRATÉGIAS DE VACUNAS REALIZADOS EN VENEZUELA

El desarrollo de una vacuna para prevenir la diarrea severa causada por rotavirus ha sido un proceso muy complejo, que ha marcado hitos en el mundo, y ha generado nuevas pautas para el desarrollo de vacunas. Los estudios de Venezuela han sido críticos en el desarrollo y registro de la primera vacuna de rotavirus (RotaShield) y en los estudios con la nueva vacuna (Rotarix),

recientemente registrada en México (Julio de 2004) por GlaxoSmithKline (GSK). La primera vacuna (RRV-TV- RotaShield) estaba compuesta por una cepa de mono (RRV) y 3 cepas virales híbridas o "rearregladas" que contenían el background genético de la cepa RRV (G3P[5]) y la proteína responsable de los serotipos G1, G2 y G4 humanos para tener un amplio espectro inmunogénico y cubrir los serotipos de mayor circulación¹³. La segunda vacuna esta compuesta por una cepa humana (RIX4414) que tiene el serotipo G1P[8]¹⁴.

En Venezuela se comenzaron los estudios con la Vacuna de rotavirus en 1985, y desde entonces se han evaluado 4 estrategias de vacunas de Rotavirus RRV, M37, RotaShield.,y Rotarix) en 9 estudios clínicos fase I, 2 estudios fase II y 2 estudios fase III con 10.022 niños (40 neonatos) Las tres primeras vacunas se probaron entre 1985 y 1995 y el proceso culminó con el otorgamiento de la licencia por la FDA (Food and Drug Administration- EEUU) a la vacuna RotaShield, su posterior comercialización en los EEUU y el retiro del mercado por los Laboratorios Wyeth-Lederle, debido a su asociación con la invaginación intestinal. En la Tabla 1, se presenta un resumen de los hallazgos nacionales e internacionales asociados a las vacunas RRV, M37, RRV-TV^{11,12,13}.

1973	Se descubren los rotavirus en Australia por la Dra. Bishop.
1977	Son identificados por primera vez en Venezuela por el Dr. José Esparza.
1983	Diez años después del descubrimiento de los rotavirus, se realiza el primer ensayo clínico en Finlandia, con la vacuna RIT 4237, desarrollada por Smith&Kline.
1984	Se identifica la cepa M37 o base para la vacuna humana M37.
1984-1986	Primeros estudios clínicos con las vacunas RRV en EEUU Y Finlandia, desarrollada en los Institutos Nacionales de Salud-EEUU.
1985-1987	En un estudio de eficacia se demuestra que la vacuna RRV confiere protección principalmente homotípica.
1990-1994	Se probaron las cepas híbridas (rearreglados) en forma individual y mezcladas en diferentes concentraciones, fórmulas y esquemas de vacunación. Se determina la concentración y números de dosis óptimas para la vacuna cuadrivalente RRV-TV.
1997	Se demuestra que la vacuna protege en un 77%, en un estudio fase III.
1998	La FDA le otorga la licencia a la vacuna de rotavirus RRV-TV (RotaShield) en EEUU.
1998-1999	Se comercializa la vacuna RotaShield en EEUU por los Laboratorios Wyeth-Lederle.
1999	La vacuna es retirada del mercado por asociación con invaginación intestinal.

Tabla 1

Resumen en orden cronológico, de los estudios realizados en Venezuela con las vacunas de rotavirus RRV, M37 y RRV-TV (11, 12, 13)

De los estudios realizados en Venezuela, se pueden resumir las siguientes conclusiones: todas las vacunas han sido bien toleradas, produciendo pocas reacciones secundarias (fiebre al tercer día después de administrada las vacunas RRV o RRV-TV) y no se presentaron casos de invaginación; la eficacia de la vacuna depende de la edad de su aplicación (edad óptima de aplicación de la primera dosis entre los 2 y 3 meses de edad) y es mayor (88%) contra las diarreas severas (ver Tabla 2); se requieren, al menos, 2 dosis para inducir una protección de amplio espectro antigénico y contrarrestar la interacción que se produce al vacunar simultáneamente con polio oral (OPV); la protección se mantiene en el tiempo y no es afectada por la condición socio-económica de los sujetos¹⁵. También en el estudio fase III, con 3 dosis de la vacuna RotaShield, se demostró la transmisión horizontal de la cepa vacunal, lo que indica que pudiera producirse inmunidad de rebaño¹⁶.

En 1995, once meses después de su registro, la vacuna de rotavirus RotaShield, fue retirada del mercado por los Laboratrios Wyeth-Lederle, como consecuencia del incremento del riesgo asociado a la vacuna de

sufrir invaginación intestinal en la semana posterior a la administración de la misma. Después de la aplicación de más de 1 millón de dosis y de numerosos análisis estadísticos, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) en EEUU, recomendó no aplicar esta vacuna y la compañía la retiró del mercado¹⁷. Este riesgo se encontró gracias a la vigilancia de eventos adversos en tiempos de post-mercadeo ya que la Investigación Intestinal (IS), es una patología muy rara. El riesgo se encuentra, principalmente, en la primera semana después de la primera dosis en un factor de 1:5000. Luego de posteriores análisis, el riesgo disminuye a 1:10.000¹⁸, y más recientemente el riesgo se ubica en 1:30.000 cuando se aplica la primera dosis después de los 3 meses (>90 días de nacidos), de edad¹⁹.

La IS es una patología muy poco frecuente y es la causa más común de obstrucción intestinal en niños. Consiste en el plegamiento del intestino sobre si mismo por alteración del peristaltismo intestinal acompañado de vómitos persistentes, heces con sangre con aspecto de jalea de grosella, distensión abdominal y cólicos severos²⁰. Es mas frecuente en varones que en las hembras, es de naturaleza idiopática y ocurre entre los 3 meses y 6 años de edad. El tratamiento es por reducción con aire o enema o por cirugía dependiendo de la severidad del cuadro. La tasa de hospitalización oscila entre 18 y 100 por 100.000 n.v. En Venezuela la tasa de hospitalización durante el primer año de vida es de 35 por 100.000 n.v.²¹.

Este suceso fue de gran impacto para la comunidad científica internacional y causó la re-evaluación de las normas de seguridad y de las estrategias para el desarrollo de cualquier vacuna. En este sentido, la OMS recomendó acelerar el desarrollo de nuevas vacunas incluyendo la evaluación del riesgo potencial de invaginación intestinal a cada vacuna; que se hicieran estudios, en paralelo, en países en desarrollo y desarrollados, y que se determinara el costo-beneficio de aplicación en países en desarrollo. Así mismo, también recomendó hacer estudios epidemiológicos para conocer la tasa de incidencia (background) de IS en países en desarrollo²².

Hasta el momento, existen 2 vacunas muy cerca de ser comercializadas: la vacuna Rotarix de GlaxoSmithKline (GSK) y una vacuna pentavalente de Merck formada por virus rearrreglados entre una cepa bovina y las cepas humanas G1, G2, G3 y G4. El fundamento de esta vacuna es muy similar a la de la vacuna RotaShield, y contiene los 4 serotipos G mas comunes y el genotipo P mas común o P[8]. Estudios en EEUU muestran que 3 dosis de esta vacuna son bien toleradas e inducen alta inmunidad y eficacia contra las diarreas severas. Merck desarrollo esta vacuna para ser comercializada fundamentalmente en EEUU, mientras que GSK estableció una estrategia novedosa de registrar primero la vacuna en los mercados de países donde la mortalidad y morbilidad severa es de mayor impacto (América Latina, África y Asia). El proceso de desarrollo de una vacuna donde el país del fabricante es distinto al país donde se comercializara: constituye un hito sin precedentes sobretodo si el país de origen es desarrollado y el de comercialización en vías de desarrollo. Lo que además requiere de la elaboración de nuevas reglas de juego para los procesos regulatorios y de la participación de organizaciones como OPS/OMS, FDA, PATH e instituciones regulatorias de los países. Estos cambios constituyen un reto para nuestras naciones.

La vacuna Rotarix de origen humano, fue diseñada por Bernstein y Ward^{23,24}, en los EEUU, y se basaron en los estudios de la infección natural, realizados en Australia y Mexico, que muestran que 2 o mas infecciones asintomaticas o sintomaticas, protegen contra la enfermedad severa^{25,26} La cepa original 89-12 fue negociada con los laboratorios AVANI quienes posteriormente se la vendieron a GSK, quien la clono y

transformo en la vacuna atenuada humana Rotarix (RIX 4414). Estudios con esta vacuna en Finlandia y 3 países de Latinoamérica (México, Brasil y Venezuela), muestran que 2 dosis de la vacuna son bien toleradas e inmunogénicas. En Finlandia, la vacuna protegió contra 85% de los casos severos y 72% contra todos los episodios de rotavirus²⁷ En Latinoamérica la eficacia fue de 86% contra los episodios severos de diarrea, 93% contra las hospitalizaciones por diarrea y 73% de protección contra el serotipo G9¹⁴. Los resultados de este estudio (ver Tabla 2)^{28,29,30}, en 972 niños venezolanos: evaluados en la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"- CHET de Valencia, mostraron 93% de eficacia contra las diarreas severas y 73% contra todos los episodios de rotavirus de cualquier severidad³⁰. Para evaluar la seguridad de la vacuna Rotarix y su asociación temporal con invaginación intestinal, se realizó un estudio clínico en 11 países de Latinoamérica y en Finlandia. Este estudio comprende 2 partes: uno de seguridad y eficacia en 63.225 y uno de eficacia hasta los 24 meses de edad en 20.140 niños. Venezuela (Valencia-Edo. Carabobo) participó en este estudio clínico con 4250 niños. Los resultados de la seguridad de este estudio son muy prometedores y se presentaron recientemente en la reunión del ICCAC celebrada en Washington³¹. Se encontraron 6 casos de invaginación en los vacunados y 7 en los placebos durante 31 días después de la aplicación de la primera o segunda dosis, lo que indica que no hay diferencias entre los dos grupos, y no existe riesgo de invaginación intestinal con la vacuna Rotarix. Esta vacuna ya se está comercializando en México.

Vacuna	Edad de aplicación de la vacuna (meses)	Nº dosis	Estudio/ Nº Sujetos	Eficacias contra las Diarreas		Referencias
				Todas	Severas	
RRV	1 - 4	1	Fase II / 320	83%	84%	28
RRV-TV	2, 3, 4	3	Fase III / 2.480	48%	88%	29
RIX 4414	2, 4	2	Fase II / 972	75%	93%	30

Tabla 2
Eficacia de las vacunas de rotavirus evaluadas en Venezuela, 1985-2004.

El impacto que representó la asociación de la vacuna de Rotavirus, con la Invaginación Intestinal, generó un proceso de aprendizaje que permitió que se diseñaran nuestras estrategias de desarrollo, registro y mercadeo de esta vacuna en países en desarrollo, como por ejemplo Latinoamérica. Ha sido una gran experiencia el participar en el desarrollo de la vacuna de rotavirus. Todos y cada uno de los participantes de cualquiera de los estudios, realizados en Venezuela, debe tener la inmensa satisfacción de poder contribuir con la salud (prevenir la mortalidad y hospitalización por Rotavirus) de los niños del mundo, y en el futuro, con el desarrollo económico de nuestros pueblos.

REFERENCIAS

- 1.- Bloom DE, Williamson JG. Demographic transitions and economic miracles in emerging Asia. The World Bank Economic Review. 1998; 12:419-455.
- 2.- Parashar UD, Hummelan EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 565-572.
- 3.- Pérez-Schael I. The impact of rotavirus disease in Venezuela. J Infect Dis 1996; 174:S19-21.

- 4.- Salinas B, González G, González R, Escalona M, Materán M, Pérez Schael I. Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004; S161-167.
- 5.- Pérez-Schael I, Salinas B, Escalona M, González G, Barrios I, Materán M. Rotavirus mortality in Venezuelan infants. III World Congress of Pediatric Infectious Disease- WSPID Chile, 2002; pp: 87
- 6.- Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: clasifcation and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr* 2000; 18:5-14.
- 7.- White L, García D, Boher Y, Blanco M, Pérez M, Romer H, et al. Temporal distribution of human rotavirus serotypes 1, 2, 3, and 4 in venezuelan children with gastroenteritis during 1979-1989. *J Med Virol* 1991; 34:79-84.
- 8.- Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174:S30-36.
- 9.- Pérez-Schael I, González R, Fernández R, Alfonzo E, Inaty D, Boher Y, et al. Epidemiological features of rotavirus infection in Caracas, Venezuela: Implications for rotavirus immunization programs. *J Med Virol* 1999; 59:520-526.
- 10.- Santos G y Hoshino T. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation o fan effective rotavirus vaccine. *Rev. Med Virol.* 2005; 15:29-56.
- 11.- Pérez-Schael I, González R, Salinas B, Villaroel M, Tomat M y Yarzabal JP. Rotavirus: control y prevención. *Vitae* 2003 (15); <http://caibco.ucv.ve>
- 12.- Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17:2207-2222.
- 13.- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996; 174:S65-72.
- 14.- De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Pérez Schael I, Ruiz-Palacios MG . A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; S179-182.
- 15.- Pérez ME, Glass RI, Alvarez G, Pericchi LR, González R, Kapikian AZ, Pérez Schael I. Rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine is efficacious despite age, socioeconomic conditions and seasonality in Venezuela. *Vaccine* 2001; 19:976-981.
- 16.- Hoshino Y, Wagner M, Yan X, Pérez-Schael I, Kapikian AZ. Horizontal transmission of rhesus monkey rotavirus-based quadrivalent vaccine during a phse 3 clinical trial in Caracas, Venezuela. *JID* 2003; 187:791-800.
- 17.- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48 (RR-2):1-20
- 18.- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given oral rotavirus vaccine. *New Engl J Med* 2001; 344: 564-572.
- 19.- Simonsen L. Reappraisal of association between rotavirus vaccine and intussusception. Presentado en Sixth international rotavirus symposium. 2004. pp.45. México City, México.
- 20.- Berhrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE. Tratado de pediatría Nelson. 15th ed. 1997. Madrid, España: McGraw Hill Interamericana.
- 21.- Pérez-Schael I, Escalona M, Salinas B, Materán M, Pérez ME, González G. Intussusception-

associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. *Pediatric Infect Dis J* 2003; 22:234-239.

22.- WHO. Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries. Geneva, Switzerland. Febrero 9-11, 2000.

23.- Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, Schiff GM, Sander DS, DeFeudis D, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998; 16:381-387.

24.- Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354:287-290.

25.- Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, and Lund JS. 1983. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 309:72-76.

26.- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. 1996. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 335:1022-1028.

27.- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng S-Q, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *PJID* 2004; 23:937-943.

28.- Pérez-Schael I, García D, González M, González R, Daoud N, Pérez M, et al. Prospective study of diarrheal diseases in venezuelan children to evaluate the efficacy of rhesus rotavirus vaccine. *J Med Virol* 1990; 30:219-229.

29.- Pérez-Schael I, Guntiñas MJ, Pérez M, Pagone V, Rojas AM, González R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997; 337:1181-1187.

30.- Salinas B, Tomat M, Yarzabal JP, Peiró M, González G, Fierro A, et al. Eficacia de la vacuna de rotavirus (Rotarix) en niños venezolanos. Presentado en Asovac, 2004, Valencia, Edo. Carabobo, Venezuela.

31.- ORyan M, Lanata C, Abate H, Pérez Schael I, Rivera M, Ortega E, et al. A novel rotavirus vaccine RIX4414 is not associated with intussusception. Presentado en ICAAC, 2004, Washington, USA.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro profundo agradecimiento a todas las familias, particularmente a los niños, que han participado en estos estudios porque permitieron que nuestros sueños se hicieran realidad. Agradecemos especialmente a los profesionales que trabajaron con calidad y compromiso. Los mencionamos por institución: *Instituto de Biomedicina - Fuvesin*: Rosabel González, María Delia Pequenez, Karimar Torrealba, Ana María Rojas, María Josefina Guntiñas, Vito Pagone, Marino González, Yordy Boher, Doris García, Laura White, Zoraida Contreras, Rosa Fernández, María Vilar Mayauri Méndez. Edgar Alfonzo, Ilirio Crespo: Mariana Mariño, David Inaty, Cidalia Urbina, María E. Cavazza, Gonzalo Viana y Mariana Mariño. *Hospital de Niños J.M. de los Ríos*: Mireya Pérez e Ingrid Soto de Sanabria. *Hospital Pérez Carreño*: Georgette Daoud y Naimed Daoud, IBM de Venezuela. Walter Cunto. *Universidad Simón Bolívar*. Luis Raúl Pericchi y María Egleé Pérez. *Maternidad Concepción Palacios*: Ana Morantes. *Insalud - Ciudad Hospitalaria "Dr Enrique Tejeras"*: - *Universidad de Carabobo*: Mercedes Materam María A. Tomat, Germán González, Merly Villarroel. María Peiró, Miguel González, Milagros Romero, Lualka Rodríguez, Gioconda Clemente Mary Faviola González, Ángela Fierro, Mirian Aldana, María Alejandra Rosas, María Milagros Castillo, David Tropiano, Use Barrios, Marta Di Terlizzi, Patricia Remartini, Ana Pérez, Francis Albiz, Rosa Carolina Blanco, Mariana Materán y Marifely Laguna.