

# Seguridad y eficacia de una vacuna atenuada frente a la gastroenteritis grave por rotavirus

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Hector Abate, M.D., Thomas Breuer, M.D., SueAnn Costa Clemens, M.D., Brigitte Cheuvart, Ph.D., Felix Espinoza, M.D., Paul Gillard, M.D., Bruce L. Innis, M.D., Yolanda Cervantes, M.D., Alexandre C. Linhares, M.D., Pío López, M.D., Mercedes Macías-Parra, M.D., Eduardo Ortega-Barría, M.D., Vesta Richardson, M.D., Doris Maribel Rivera-Medina, M.D., Luis Rivera, M.D., Belén Salinas, M.D., Noris Pavía-Ruz, M.D., Jorge Salmerón, M.D., Ricardo Rüttimeann, M.D., Juan Carlos Tinoco, M.D., Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzabal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc., Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D., Alain Bouckenoghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., y Miguel O’Ryan, M. D., Grupo de estudio de la vacuna contra el rotavirus humano\*

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de una vacuna atenuada frente a rotavirus humano (RVH) del tipo G1P[8] en un ensayo aleatorizado y doble ciego de fase 3.

### MÉTODOS

Estudiamos a 63.225 lactantes sanos de 11 países de Latinoamérica y de Finlandia que recibieron dos dosis orales de la vacuna anti-RVH (31.673 niños) o de un placebo (31.552 niños) cuando tenían aproximadamente dos y cuatro meses de edad. Se identificaron mediante vigilancia activa los episodios de gastroenteritis grave. La gravedad de la enfermedad se graduó con la escala de 20 puntos de Vesikari. La eficacia de la vacuna se evaluó en un subgrupo de 20.169 lactantes (10.159 vacunados y 10.010 receptores del placebo).

### RESULTADOS

La eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus y frente a la hospitalización derivada de la infección por rotavirus fue del 85% ( $p < 0,001$  para la comparación con el placebo) y alcanzó el 100% frente a la forma más grave de gastroenteritis por rotavirus. La hospitalización por diarrea de cualquier causa se redujo en un 42% (intervalo de confianza del 95%: 29% a 53%;  $p < 0,001$ ). Durante el periodo de 31 días posterior a cada dosis, seis niños vacunados y siete que habían recibido el placebo presentaron una invaginación intestinal confirmada (diferencia en el riesgo:  $-0,32$  por 10.000 niños; intervalo de confianza del 95%:  $-2,91$  a  $2,18$ ;  $p = 0,78$ ).

### CONCLUSIONES

Dos dosis por vía oral de la vacuna anti-RVH de virus vivos atenuados del tipo G1P[8] fueron muy eficaces para proteger a los lactantes contra la gastroenteritis grave por rotavirus, redujeron de forma significativa la tasa de gastroenteritis grave por cualquier causa y no se asociaron con un aumento del riesgo de invaginación intestinal. (Números en ClinicalTrials.gov: NCT00139347 y NCT00263666.)

Solicitud de separatas: Dr. O’Ryan, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Independencia 1027, Santiago, Chile, o moryan@med.uchile.cl.

\*Las afiliaciones de los autores y los participantes en el Estudio de la vacuna contra el rotavirus humano se enumeran en el Anexo.

N Engl J Med 2006;354:11-22.  
Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

**E**L ROTAVIRUS ES LA PRINCIPAL CAUSA reconocida de trastornos diarreicos y de muerte en los lactantes y los niños pequeños.<sup>1-5</sup> Cada año, el rotavirus se asocia con 25 millones de consultas clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y más de 600.000 muertes en todo el mundo entre los niños menores de cinco años.<sup>6,7</sup> El desarrollo de una vacuna anti-rotavirus segura y eficaz es, por tanto, una cuestión prioritaria, sobre todo, aunque no en exclusiva, en los países en desarrollo, en los que existe una mayor carga de enfermedad.<sup>8,9</sup> Desde que se retiró del mercado la vacuna tetravalente reagrupada *rhesus*-humano (RotaShield, de Wyeth Laboratories) debido a su asociación con problemas de invaginación intestinal (“intususcepción”),<sup>10,11</sup> eliminar dicho riesgo se ha convertido en un elemento esencial para la aprobación y el uso generalizado de cualquier nueva vacuna anti-rotavirus.

Se ha desarrollado una vacuna frente al rotavirus humano (RVH) elaborada con virus vivos atenuados que contiene la cepa RIX4414 de especificidad G1P[8]<sup>12</sup> a partir de la cepa vacunal progenitora 89-12.<sup>13-15</sup> Los ensayos clínicos con la vacuna anti-RVH en lactantes de Finlandia<sup>16</sup> y Latinoamérica<sup>17</sup> (Brasil, México y Venezuela) mostraron que la administración de dos dosis de vacuna se asociaba con una buena tolerabilidad y generaba inmunidad. En los ensayos clínicos de fase 2, la eficacia de la vacuna contra la gastroenteritis grave por rotavirus llegó a ser del 90-100%.<sup>16-18</sup> La protección empezaba ya con la primera dosis, duraba hasta que los niños tenían hasta dos años de edad y se demostró frente a los rotavirus G1P[8] y G9P[8].<sup>16-18</sup>

Aunque en los ensayos iniciales habían participado 6670 lactantes, era necesario un ensayo de mayor tamaño, en el que participaran varios países y que fuera aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase 3, para evaluar cualquier posible riesgo de invaginación intestinal en los 31 días posteriores a la administración de cada una de las dos dosis orales de la vacuna anti-RVH, así como cualquier otro evento adverso serio. Se estudiaron también otros criterios de valoración para confirmar los datos comunicados con anterioridad, según los cuales dos dosis por vía oral de la vacuna anti-RVH son eficaces frente a la gastroenteritis grave por rotavirus, para determinar el efecto de la vacunación sobre la carga de la diarrea grave de cualquier etiología y para ampliar las observaciones acerca de la protección obtenida contra las distintas cepas circulantes en los lactantes de hasta un año de edad.

## MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES

Investigadores de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, República Dominicana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Venezuela y Finlandia seleccionaron a lactantes en clínicas u hospitales pediátricos públicos para su incorporación a este ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El protocolo del estudio y el documento de consentimiento informado recibieron la aprobación de los comités éticos de revisión de cada uno de los centros y el estudio se efectuó de conformidad con las directrices de la Declaración de Helsinki para las buenas prácticas clínicas.

Se incorporaron al estudio lactantes sanos de 6 a 13 semanas de edad, una vez que su padre, madre o tutor hubieran otorgado su consentimiento informado por escrito. Los niños fueron asignados aleatoriamente a recibir dos dosis orales de la vacuna anti-RVH o de un placebo, la primera dosis en la visita 1 y la segunda en la visita 2, que tenía lugar uno o dos meses más tarde. Tras la administración de la segunda dosis, se realizó un seguimiento de toda la cohorte durante un periodo mediano de 100 días, contando a partir de a la primera dosis, para evaluar cualquier posible evento adverso, incluida la aparición de invaginación intestinal (cohorte de seguridad, evaluada en la visita 3), y, en un subgrupo de lactantes, se realizó un seguimiento de 9 a 10 meses para evaluar la eficacia (cohorte de eficacia, evaluada en la visita 4).

Los casos de invaginación intestinal, de gastroenteritis grave y de eventos adversos serios constituían los criterios de evaluación que se detectaban mediante un sistema de vigilancia activa puesto en práctica seis meses antes del inicio del estudio en todos los centros médicos en los que se podía recibir a lactantes con dichos trastornos (tal como se describe en el Anexo complementario, disponible con el texto completo de este artículo en [www.nejm.org](http://www.nejm.org)). Los criterios de evaluación se registraban durante las visitas programadas en caso de que el sistema de vigilancia activa no los hubiese detectado.

### VACUNA

La vacuna anti-RVH (Rotarix, de GlaxoSmithKline Biologicals) contenía una mediana de 10<sup>6,5</sup> dosis infectivas de cultivo celular de la cepa vacunal RIX4414. El placebo tenía los mismos componentes que la vacuna activa pero sin el virus vacunal.

Tras la reconstitución de la vacuna o el placebo con 1,3 ml de líquido tampón con carbonato de calcio, se administraba una dosis por vía oral de manera ciega a los lactantes cuando éstos tenían aproximadamente dos meses de edad y otra dosis a los cuatro meses de edad. Los lactantes recibían las vacunas habituales de acuerdo con los calendarios de vacunación locales; la vacuna anti-poliomielítica oral se administraba un mínimo de dos semanas antes o después de la administración de una dosis de vacuna anti-RVH.

#### DEFINICIÓN DE LOS CASOS

Todos los posibles casos de invaginación intestinal identificados mediante el sistema de vigilancia activa fueron analizados por un comité independiente para los acontecimientos clínicos. Dicho comité, que desconocía las asignaciones a los grupos del estudio, utilizó la definición de caso del *Brighton Collaboration Working Group on Intussusception* (Grupo de trabajo colaborativo de Brighton sobre la invaginación intestinal)<sup>19</sup> para clasificar los casos de invaginación intestinal como confirmados, probables o posibles, en función de la certeza del diagnóstico. Un caso confirmado de invaginación intestinal requería la verificación mediante cirugía o autopsia o mediante técnicas de diagnóstico por imagen, tales como el enema con contraste líquido o gaseoso o la ecografía abdominal (tal y como se describe en el Anexo complementario).

La definición clínica de caso de gastroenteritis grave era un episodio de diarrea (tres o más deposiciones sueltas o líquidas en 24 horas), con o sin vómitos, que requiriese la hospitalización del paciente hasta el día siguiente o un tratamiento de reposición hídrica equivalente al plan B (terapia de rehidratación oral) o al plan C (terapia de rehidratación intravenosa) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un centro médico como, p. ej., un hospital, una clínica o un centro sanitario rural de atención supervisada. Para cuantificar la gravedad de la gastroenteritis, se empleó la misma escala utilizada en la evaluación de la vacuna anti-rotavirus reagrupada *rhesus*-humano.<sup>20</sup> Se trata de un sistema de puntuación ampliamente utilizado<sup>21</sup> conocido como escala de Vesikari, con puntuaciones que oscilan entre el 0 y el 20 (donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad). Todo episodio de gastroenteritis con una puntuación de 11 o mayor se consideró un episodio grave.<sup>21</sup>

#### EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Los eventos adversos serios se definieron como cualquier nuevo problema de salud que ocasionara la muerte, fuera potencialmente mortal, hiciera necesario el ingreso hospitalario o prolongara el tiempo de hospitalización de un lactante ya ingresado o diera lugar a una discapacidad o incapacidad. Con esta definición, los eventos adversos serios incluían la invaginación intestinal. Los investigadores interrogaron a los padres con respecto a la aparición de eventos adversos serios en todas las visitas de seguimiento y registraron dicha información. Para estandarizar las notificaciones de eventos adversos serios, los términos médicos empleados por los investigadores se analizaron a dos niveles, de conformidad con el MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Diccionario médico para actividades de regulación):<sup>22</sup> un nivel era el del “término de preferencia” único y el otro el de “clase de órganos y sistemas”, que es una clasificación por grupos de términos de preferencia relacionados.

Un comité independiente para la supervisión de los datos, formado por clínicos expertos que conocían las asignaciones a los grupos del estudio y un estadístico independiente, tenía la facultad de poner fin al ensayo y revisó periódicamente todos los eventos adversos serios, incluida la invaginación intestinal. Un comité para la supervisión de la seguridad que desconocía las asignaciones revisó de forma independiente todos los casos de fallecimiento para asignar la causa primaria de la muerte y para determinar los diagnósticos secundarios asociados y otros trastornos subyacentes.

#### ANÁLISIS DE LABORATORIO

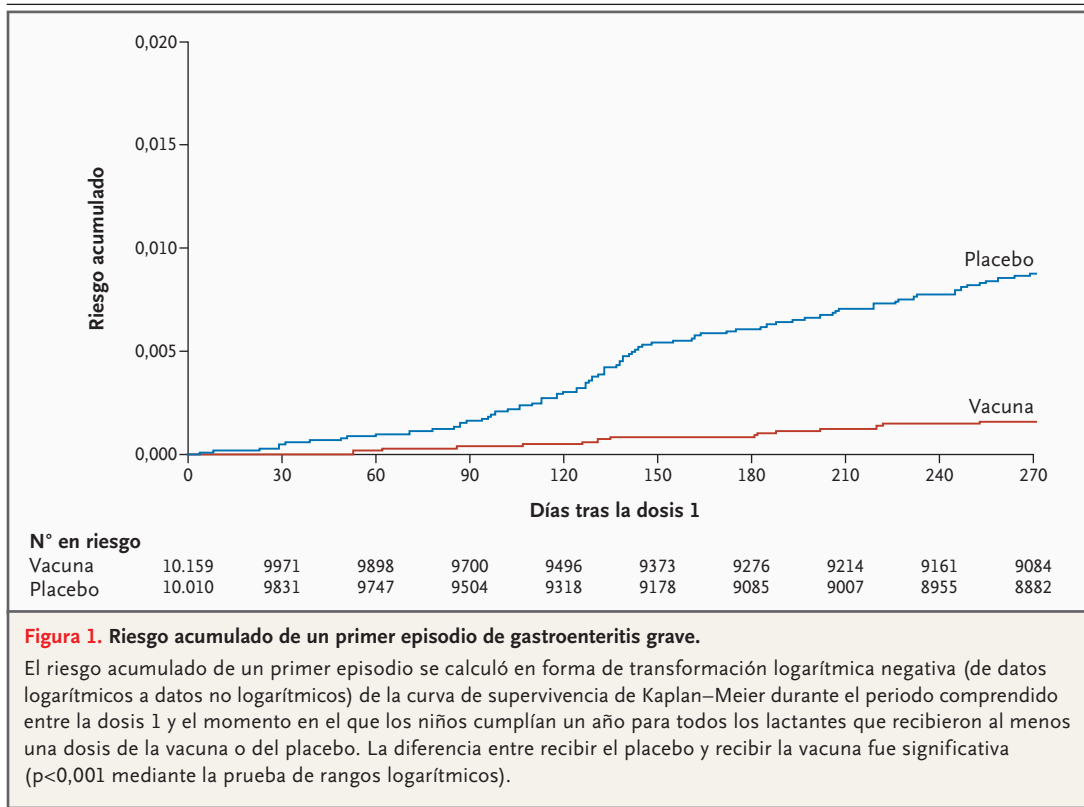
Se analizaron muestras de heces de todos los lactantes con gastroenteritis grave en busca del rotavirus mediante una técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (Rotaclone, de Meridian Bioscience)<sup>23-25</sup> en GlaxoSmithKline Biologicals (los pormenores figuran en el Anexo complementario). La serotipificación del rotavirus y la identificación del virus vacunal se efectuaron por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) seguida de un ensayo de hibridación inversa en Delft Diagnostic Laboratory.<sup>26</sup> La determinación de la presencia de otros microorganismos patógenos intestinales no formaba parte del protocolo del estudio y se dejó a criterio de los investigadores individuales o de los centros.

**CRITERIOS DE VALORACIÓN**

Los objetivos primarios y secundarios con respecto a la seguridad consistían en evaluar el riesgo de invaginación intestinal confirmada en los 31 días posteriores a la administración de cada dosis de la vacuna, así como la aparición de eventos adversos serios, incluida la invaginación intestinal, durante todo el transcurso del estudio. El criterio principal de valoración de la eficacia era la prevención de la gastroenteritis grave por rotavirus, según la definición de caso, desde dos semanas después de la segunda dosis (es decir, tras finalizar el ciclo completo de vacunación) hasta la fecha en la que los lactantes cumplían un año. Los criterios de valoración secundarios eran la eficacia frente a la gastroenteritis grave por rotavirus según la definición de la escala de Vesikari, la eficacia frente a la gastroenteritis asociada con tipos específicos de rotavirus circulantes y la eficacia frente a la gastroenteritis grave por rotavirus tras la administración de la primera dosis. Otros criterios de valoración eran la prevención de las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus, de las hospitalizaciones por cualquier motivo y de la gastroenteritis grave por cualquier causa.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se compararon entre los grupos del estudio las cifras de lactantes con invaginación intestinal en los 31 días posteriores a la administración de una dosis de vacuna o de placebo y durante el periodo completo de vigilancia para evaluación de la seguridad. Se calculó el intervalo de confianza del 95% asintótico estandarizado para la diferencia en el riesgo entre los grupos y para el riesgo relativo en el grupo vacunado en comparación con el grupo que recibió el placebo.<sup>27</sup> De conformidad con los criterios predefinidos, el objetivo primario con respecto a la seguridad se cumpliría si el intervalo de confianza bilateral del 95% de la diferencia en el riesgo de invaginación intestinal en los 31 días posteriores a la vacunación era menor del 6 por 10.000 e incluía el cero (tal como se describe en el Anexo complementario). Los eventos adversos serios, los motivos de hospitalización y las causas de muerte primarias se categorizaron de acuerdo con el sistema de clasificación del MedDRA y se compararon entre los grupos mediante un intervalo de confianza bilateral del 95% asintótico estandarizado para la diferencia en el riesgo, sin ajuste para análisis múltiples. Se utilizó



una prueba de puntuación asintótica bilateral para la hipótesis nula de incidencia idéntica en los dos grupos (nivel de  $\alpha$ : 0,05) a fin de detectar las posibles diferencias entre los dos grupos. Todos los lactantes que habían recibido al menos una dosis de la vacuna del estudio o del placebo fueron incluidos en el análisis de la seguridad.

Suponiendo una tasa de ataque del 1,5% para la gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo tratado con placebo,<sup>6</sup> una eficacia real de la vacuna del 70%<sup>11</sup> y una tasa de abandonos del 10%, calculamos que con una muestra de 20.000 lactantes obtendríamos una potencia estadística de al menos el 80% para detectar un límite inferior del intervalo de confianza del 95% para una eficacia vacunal mayor del 50%. El número de niños que participaron fue distinto en cada país y cada centro porque la inclusión de pacientes a partir de la obtención de una muestra del tamaño mínimo objetivo era competitiva.

En el estudio de la eficacia se utilizó una cohorte “por protocolo” para calcular la eficacia de la vacuna, en la que se incluyó a los participantes que finalizaron el ciclo completo de dos dosis de la vacuna y que cumplieron íntegramente el protocolo (tal como se muestra en la Fig. 1 del Anexo complementario). La cohorte de eficacia global se usó para calcular la eficacia de la vacuna a partir del momento de administración de la primera dosis y estuvo constituida por todos los lactantes

que recibieron al menos una dosis de la vacuna o del placebo. Para cada criterio de valoración de la eficacia, se compararon entre ambos grupos los porcentajes de lactantes en los que se notificó al menos un episodio y se expresaron en forma de riesgo relativo. La eficacia de la vacuna se calculó con su intervalo de confianza del 95% utilizando la fórmula siguiente:  $(1 - \text{riesgo relativo}) \times 100$ . Los intervalos de confianza del 95% para la eficacia de la vacuna se derivaron del intervalo de confianza exacto para la razón de tasas de Poisson.<sup>28</sup> En el análisis de la eficacia de la vacuna frente a cada uno de los serotipos G del virus, se incluía a los lactantes en cada categoría de tipo G pertinente cuando se aislaba más de un tipo G en un determinado episodio. El riesgo acumulado de un primer episodio de gastroenteritis grave por rotavirus entre los grupos comparados se estimó como una transformación logarítmica negativa de la curva de supervivencia de Kaplan–Meier.

El valor de p para la curva de riesgo acumulado se calculó mediante la prueba de rangos logarítmicos. Los demás valores de p comunicados son bilaterales para la hipótesis nula de equivalencia entre los dos grupos de tratamiento. El análisis de los datos se efectuó mediante el programa informático SAS (versión 8.2) y el Proc-StatXact 5 con Windows NT 4.0. GlaxoSmithKline Biologicals se ocupó de los datos y llevó a cabo los análisis, con información continua procedente de los

**Tabla 1. Características de las poblaciones del estudio según el grupo del estudio.\***

Característica	Estudio de la seguridad		Estudio de la eficacia	
	Vacuna anti-RVH	Placebo	Vacuna anti-RVH	Placebo
Lactantes — n°	31.673	31.552	10.159	10.010
Sexo masculino — n° (%)	16.105 (50,8)	16.150 (51,2)	5100 (50,2)	5160 (51,5)
Edad — semanas				
En la dosis 1	8,2±2,39	8,2±2,39	8,4±2,39	8,4±2,38
En la dosis 2	15,8±3,75	15,8±3,79	16,3±3,74	16,3±3,78
Al finalizar el seguimiento para la evaluación de la seguridad o de la eficacia	22,7±5,3	22,7±5,3	50,8±10,4	50,5±10,6
Raza o grupo étnico — n° (%) †				
Hispanos	25.729 (81,2)	25.648 (81,3)	8776 (86,4)	8651 (86,4)
Blancos	3488 (11,0)	3434 (10,9)	780 (7,7)	738 (7,4)
Otros ‡	2456 (7,8)	2470 (7,8)	603 (5,9)	621 (6,2)

\* Los valores más–menos son medias ±DE. RVH significa rotavirus humano.

† La raza o grupo étnico fueron determinados por los investigadores.

‡ Las otras razas y grupos étnicos de origen eran: africano, sudasiático, árabe o norteafricano, aborigen, afrocaribeño, caribeño, de raza mixta e indio.

autores académicos. El manuscrito fue redactado conjuntamente por los autores de la compañía y los autores académicos, que dan fe de la exactitud y la integridad de los datos comunicados.

RESULTADOS

GRUPOS DEL ESTUDIO

Participaron en el estudio 63.225 lactantes, que debían recibir dos dosis de la vacuna anti-RVH o del placebo entre el 5 de agosto de 2003 y el 12 de marzo de 2004. El seguimiento para la evaluación de la seguridad se efectuó con la cohorte completa (cohorte de seguridad) hasta el 23 de julio de 2004, fecha en la que el último participante completó la visita 3. De esta cohorte, los primeros 20.169 lactantes participaron en la evaluación de la eficacia y su seguimiento se prolongó hasta que cumplieron un año de edad (cohorte de eficacia)

(Fig. 1 del Anexo complementario). En las dos cohortes, los grupos que recibieron la vacuna y el placebo eran similares en cuanto a su distribución por sexos y por razas o antecedentes étnicos y en cuanto a sus edades medias en el momento de cada vacunación y al finalizar los periodos de seguimiento para evaluación de la seguridad y la eficacia (Tabla 1). Las proporciones de lactantes que fueron retirados del estudio y los motivos de dichas retiradas fueron similares en ambos grupos (Fig. 1 del Anexo complementario).

INVAGINACIÓN INTESTINAL

En la cohorte de seguridad, constituida por 63.225 niños, se detectaron 26 casos de invaginación intestinal mediante métodos de detección-redetección durante la vigilancia hospitalaria o mediante seguimiento activo; se determinó que 25 casos eran una invaginación intestinal confirmada.<sup>19</sup> De

**Tabla 2. Riesgo de invaginación intestinal confirmada y de otros eventos adversos serios entre los lactantes receptores de la vacuna o del placebo.\***

Evento adverso	Vacuna anti-RVH (N=31.673)		Placebo (N=31.552)		Diferencia en el riesgo por 10.000 lactantes (IC del 95%) <sup>†</sup>	Riesgo relativo (IC del 95%) <sup>‡</sup>	Valor de p <sup>§</sup>
	Nº de eventos	Tasa de incidencia <sup>¶</sup>	Nº de eventos	Tasa de incidencia <sup>¶</sup>			
Invaginación intestinal confirmada							
≤31 días después de cualquiera de las dosis <sup>  </sup>	6	1,89	7	2,21	-0,32 (-2,91 a 2,18)	0,85 (0,30 a 2,42)	0,78
≤31 días después de la dosis 1 <sup>  </sup>	1	0,31	2	0,63	-0,32 (-2,03 a 1,20)	0,50 (0,07 a 3,80)	0,56
≤31 días después de la dosis 2 <sup>  </sup>	5 <sup>**</sup>	1,57	5 <sup>††</sup>	1,58	-0,01 (-2,48 a 2,45)	0,99 (0,31 a 3,21)	0,99
Entre la dosis 1 y la visita 3 <sup>‡‡</sup>	9	2,84	16	5,07	-2,23 (-5,70 a 0,94)	0,56 (0,25 a 1,24)	0,16
Evento adverso serio entre la dosis 1 y la visita 3							
Global <sup>§§</sup>	928	290,99	1047	331,83	-38,84 (-66,02 a -11,73)	0,88 (0,81 a 0,96)	0,005
Hospitalización	886	279,73	1003	317,89	-38,15 (-64,76 a -11,62)	0,88 (0,81 a 0,96)	0,005
Muerte	56	17,68	43	13,63	4,05 (-2,15 a 10,40)	1,30 (0,87 a 1,93)	0,20

\* RVH significa rotavirus humano e IC intervalo de confianza.

<sup>†</sup> La diferencia en el riesgo es la tasa de incidencia en el grupo vacunado contra el RVH menos la tasa de incidencia en el grupo que recibió el placebo.

<sup>‡</sup> El riesgo relativo es el riesgo en el grupo vacunado contra el RVH en comparación con el riesgo en el grupo que recibió el placebo.

<sup>§</sup> Los valores de p son el resultado de la comparación entre los grupos mediante una prueba de puntuación asintótica bilateral para la hipótesis nula de una incidencia idéntica en los dos grupos (nivel de  $\alpha$ : 0,05).

<sup>¶</sup> La tasa de incidencia es el número de lactantes con el evento adverso serio especificado por 10.000 lactantes.

<sup>||</sup> El periodo postvacunal de 31 días incluye el día de la vacunación y los 30 días posteriores a la misma.

<sup>\*\*</sup> Se disponía de datos para 29.616 lactantes.

<sup>††</sup> Se disponía de datos para 29.465 lactantes.

<sup>‡‡</sup> La visita 3 se efectuó entre 30 y 90 días después de la dosis 2.

<sup>§§</sup> Los eventos adversos serios globales eran cualquier acontecimiento médico perjudicial que ocasionara la muerte, fuera potencialmente mortal, hiciera necesario el ingreso hospitalario o prolongara el tiempo de hospitalización de un lactante ya ingresado o diera lugar a una discapacidad o incapacidad. Dichos eventos no tenían por qué ser mutuamente excluyentes.

los casos de invaginación intestinal confirmada, 13 se diagnosticaron en los 31 días siguientes a la administración de alguna de las dosis, seis en el grupo vacunado y siete en el grupo que recibió el placebo (tasas de incidencia respectivas: 1,89 y 2,21 por 10.000 lactantes; diferencia en el riesgo: -0,32 por 10.000 lactantes; intervalo de confianza del 95%: -2,91 a 2,18; riesgo relativo en el grupo vacunado: 0,85;  $p=0,78$ ) (Tabla 2). Doce casos de invaginación intestinal, tres en el grupo vacunado y nueve en el grupo que recibió el placebo, se notificaron una vez superado el periodo de 31 días (diferencia en el riesgo: -1,91 por 10.000 lactantes; intervalo de confianza del 95%: -4,58 a 0,29;  $p=0,08$ ). Por tanto, durante todo el periodo de vigilancia para evaluación de la seguridad (mediana de la duración: 100 días después de la dosis 1), se produjo una invaginación intestinal en 9 receptores de la vacuna y en 16 receptores del placebo (tasas de incidencia: 2,84 y 5,07 por 10.000 lactantes; diferencia en el riesgo: -2,23 por 10.000 lactantes; intervalo de confianza del 95%: -5,70 a 0,94;  $p=0,16$ ) (Tabla 2).

De los 25 casos de invaginación intestinal confirmada, 10 se produjeron tras la dosis 1 (en tres vacunados y en siete receptores del placebo) y 15 tras la dosis 2 (en seis vacunados y en nueve receptores del placebo). No se observó agrupación temporal de los casos de invaginación intestinal tras ninguna de las dosis. La mayor parte de los casos (15 de 25) se produjeron a los cuatro o cinco meses de edad. La invaginación intestinal se redujo mediante un enema en 6 de los lactantes (2 vacunados y 4 receptores del placebo) y mediante cirugía en 19 lactantes (7 vacunados y 12 receptores del placebo). Tras la hospitalización (duración media: cinco días), todos los lactantes presentaron una recuperación completa (tal como se describe en el Anexo complementario).

#### EVENTOS ADVERSOS SERIOS

En la cohorte de seguridad, se notificó un número significativamente menor de eventos adversos serios en el grupo vacunado que en el grupo que recibió el placebo (293,0 frente a 331,8 eventos por 10.000 lactantes;  $p=0,005$ ) (Tabla 2). Los eventos adversos serios relacionados con la gastroenteritis, tales como diarrea, vómitos, deshidratación y *shock* hipovolémico, se notificaron en menos vacunados que receptores del placebo. La tasa de hospitalización fue también menor en el grupo vacunado que en el grupo que recibió el

placebo (279,7 frente a 317,9 hospitalizaciones por 10.000 lactantes;  $p=0,005$ ) (Tabla 2). Un análisis preliminar *post hoc* puso de manifiesto una reducción del 42% (intervalo de confianza del 95%: del 28,6% al 53,1%) en el grupo vacunado en cuanto a la necesidad de hospitalización por gastroenteritis o diarrea por cualquier causa durante el periodo de observación de 100 días (100 hospitalizaciones, frente a 179 hospitalizaciones en el grupo que recibió el placebo;  $p<0,001$ ).

La mortalidad global no difirió significativamente entre los receptores de la vacuna y los receptores del placebo. Se produjeron 56 fallecimientos en el grupo vacunado y 43 en el grupo que recibió el placebo ( $p=0,20$ ) (Tabla 2); 4 y 2, respectivamente, tenían relación con la diarrea ( $p=0,41$ ). No se determinaron las causas de la diarrea en dichos casos debido a que no se disponía de muestras de heces.

Un análisis más detallado de los fallecimientos estratificados según la categoría de los términos de preferencia del MedDRA parecía indicar la existencia de un posible desequilibrio de las muertes debidas a neumonía entre los lactantes que recibieron la vacuna anti-RVH. Este posible desequilibrio se investigó más a fondo. En 16 receptores de la vacuna y 6 receptores del placebo, la causa primaria de la muerte guardaba relación con una neumonía ( $p=0,05$ ). Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los fallecimientos asociados a neumonía en los primeros 31 días después de la vacunación entre los dos grupos (siete casos en el grupo vacunado y tres en el que recibió el placebo). Un análisis adicional mostró que no existía diferencia alguna entre los dos grupos del estudio en lo que respecta al número de eventos adversos serios asociados a neumonía (280 en el grupo vacunado y 276 en el que recibió el placebo), las hospitalizaciones globales asociadas a neumonía (277 y 273, respectivamente) ni las hospitalizaciones asociadas a neumonía en los 31 días posteriores a la primera dosis (99 y 94), en los 31 días posteriores a la segunda dosis (49 y 56) ni en ningún otro punto temporal. Los datos sobre retención en la cohorte de eficacia figurarán en el Anexo complementario.

#### EFICACIA DE LA VACUNA FRENTE A LA GASTROENTERITIS GRAVE POR ROTAVIRUS

Hubo 12 niños en el grupo vacunado y 77 en el grupo que recibió el placebo con gastroenteritis gra-

**Tabla 3.** Eficacia de la vacuna anti-RVH frente a la gastroenteritis desde dos semanas después de la dosis 2 hasta la fecha en la que los lactantes cumplían un año.\*

Tipo de gastroenteritis	Vacuna anti-RVH (N=9009)		Placebo (N=8858)		Riesgo relativo <sup>†</sup>	Eficacia vacunal (IC del 95%)
	N° de lactantes con ≥1 episodio	Cociente por 1000 lactantes-años <sup>‡</sup>	N° de lactantes con ≥1 episodio	Cociente por 1000 lactantes-años <sup>‡</sup>		
<b>Grave, según la definición clínica de caso<sup>§</sup></b>						
Gastroenteritis por rotavirus						
Grave	12	2,0	77	13,3	0,153	84,7 (71,7 a 92,4)
Hospitalización	9	1,5	59	10,2	0,150	85,0 (69,6 a 93,5)
Gastroenteritis por cualquier causa						
Grave	183	30,9	300	51,7	0,600	40,0 (27,7 a 50,4)
Hospitalización	145	24,5	246	42,4	0,580	42,0 (28,6 a 53,1)
Gastroenteritis específica de un serotipo						
G1P[8] <sup>¶</sup>	3 <sup>  </sup>	0,5	36 <sup>**</sup>	6,2	0,082	91,8 (74,1 a 98,4)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4 <sup>††</sup>	0,66	31 <sup>‡‡</sup>	5,3	0,126	87,3 (64,1 a 96,7)
G2P[4]	6	1,0	10 <sup>§§</sup>	1,7	0,590	41,0 (-79,2 a 82,4)
<b>Gastroenteritis grave por rotavirus, específica de un serotipo, con una puntuación ≥11 en la escala de Vesikari<sup>¶¶</sup></b>						
G1P[8] <sup>¶</sup>	3	0,5	32	5,5	0,092	90,8 (70,5 a 98,2)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4	0,7	30	5,2	0,130	86,9 (62,8 a 96,6)
G2P[4]	5	0,8	9	1,5	0,546	45,4 (-81,5 a 85,6)

\* Los lactantes con episodios en los que se había aislado más de un tipo G se contaron en todas las categorías correspondientes a los tipos detectados. En un aislado del grupo que recibió el placebo no se pudo realizar la serotipificación porque la cantidad de muestra era insuficiente; en un aislado del grupo que recibió el placebo el resultado del análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa fue negativo; y en un aislado del grupo que recibió el placebo no se pudo realizar la tipificación, pero se descartó la cepa vacunal. RVH significa rotavirus humano e IC intervalo de confianza.

<sup>†</sup> El riesgo relativo es el cociente de la tasa de incidencia en los lactantes del grupo vacunado con al menos un episodio entre la tasa de incidencia en los lactantes del grupo que recibió el placebo con al menos un episodio.

<sup>‡</sup> El cociente por 1000 lactantes-años es el número de lactantes que presentaron ≥1 episodio especificado por 1000 lactantes por año.

<sup>§</sup> La definición clínica de caso, según el protocolo del estudio, era un episodio de diarrea (tres o más deposiciones sueltas o líquidas en un día), con o sin vómitos, que requiriese la hospitalización del paciente hasta el día siguiente o un tratamiento de reposición hídrica equivalente al plan B (terapia de rehidratación oral) o al plan C (terapia de rehidratación intravenosa) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un centro médico como, p. ej., un hospital, una clínica o un centro sanitario rural de atención supervisada.

<sup>¶</sup> Todos los tipos G1 aislados eran rotavirus salvajes.

<sup>||</sup> El tipo G1P[8] solo se aisló en 2 lactantes; los tipos G1P[8] y G9P[8] se aislaron en 1 lactante.

<sup>\*\*</sup> El tipo G1P[8] solo se aisló en 34 lactantes; los tipos G1P[8] y G9P[8] se aislaron en 1 lactante; los tipos G1, G2 y G9 se aislaron en 1 lactante.

<sup>††</sup> El tipo G3P[8] solo se aisló en 1 lactante, el G4P[8] solo en 1 lactante y el G9P[8] solo en 1 lactante; el G1P[8] y el G9P[8] se aislaron en 1 lactante.

<sup>‡‡</sup> El tipo G3P[8] solo se aisló en 8 lactantes, el G4P[8] solo en 2 lactantes y el G9P[8] solo en 19 lactantes; los tipos G1P[8] y G9P[8] se aislaron en 1 lactante y los tipos G1P[8], G2P[4] y G9P[8] en 1 lactante.

<sup>§§</sup> El tipo G2P[4] solo se aisló en 9 lactantes y los tipos G1P[8], G2P[4] y G9P[8] se aislaron en 1 lactante.

<sup>¶¶</sup> Las puntuaciones de la escala de Vesikari oscilan entre 0 y 20, donde las cifras más altas indican casos más graves. Un episodio con una puntuación de 11 o mayor se consideró grave.

ve por rotavirus según la definición clínica (2,0 frente a 13,3 niños con al menos un episodio por 1000 lactantes-años,  $p < 0,001$ ), lo cual se traduce en una eficacia vacunal del 84,7% ( $p < 0,001$ ) fren-

te a la gastroenteritis grave por rotavirus en el periodo comprendido entre dos semanas después de la dosis 2 y el momento en el que los lactantes cumplían un año (Tabla 3). Con la cohorte global



**Tabla 4.** Eficacia de la vacuna anti-RVH frente a la gastroenteritis grave por rotavirus con una puntuación de Vesikari de 11 a 20 durante el periodo comprendido entre dos semanas después de la dosis 2 y la fecha en la que los lactantes cumplían un año.\*

Puntuación de Vesikari	Vacuna anti-RVH (N=9009)		Placebo (N=8858)		Riesgo relativo†	Eficacia vacunal (IC del 95%)
	Nº de lactantes con ≥1 episodio	Cociente por 1000 lactantes-años‡	Nº de lactantes con ≥1 episodio	Cociente por 1000 lactantes-años‡		
≥11	11	1,9	71	12,2	0,152	84,8 (71,1–92,7)
≥15	7	1,2	54	9,3	0,127	87,3 (71,9–95,1)
≥19	0	0	16	2,8	0	100,0 (74,5–100,0)

\* Las puntuaciones de la escala de Vesikari oscilan entre 0 y 20, donde las cifras más altas indican casos más graves.

Un episodio con una puntuación de 11 o mayor se consideró grave. IC significa intervalo de confianza.

† El riesgo relativo es el cociente de la tasa de incidencia en los lactantes del grupo vacunado con al menos un episodio entre la tasa de incidencia en los lactantes del grupo que recibió el placebo con al menos un episodio.

‡ El cociente por 1000 lactantes-años es el número de lactantes que presentaron ≥1 episodio especificado por 1000 lactantes por año.

de lactantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna o del placebo se obtuvieron resultados similares (eficacia de la vacuna desde la dosis 1 hasta un año de edad: 81,1%; intervalo de confianza del 95%: del 68,4% al 95,3%;  $p < 0,001$ ). Fue necesario hospitalizar durante al menos una noche a 9 niños del grupo vacunado y a 59 del grupo que recibió el placebo (1,5 frente a 10,2 hospitalizaciones por 1000 lactantes-años), con una eficacia vacunal frente a la hospitalización por gastroenteritis grave por rotavirus del 85,0% ( $p < 0,001$ ) (Tabla 3).

El riesgo acumulado de gastroenteritis grave por rotavirus fue significativamente menor en el grupo vacunado que en el grupo que recibió el placebo, tanto según el análisis por protocolo (no se muestran los datos) como según el análisis por intención de tratar ( $p < 0,001$  mediante la prueba de rangos logarítmicos) (Fig. 1). La diferencia aumentó con el transcurso del tiempo y el riesgo de gastroenteritis grave por rotavirus entre los lactantes del grupo que recibió el placebo tendía a septuplicar, aproximadamente, al de los del grupo vacunado cuando los niños cumplían un año de edad.

Once de los 12 niños con episodios de gastroenteritis grave en el grupo vacunado y 71 de los 77 del grupo que recibió el placebo tenían una puntuación de Vesikari de 11 o mayor, con lo que resulta una eficacia vacunal del 84,8% ( $p < 0,001$ ). A medida que aumentaba la gravedad de la enfermedad en el intervalo de puntuaciones comprendidas entre 11 y 20, la eficacia de la vacuna era cada vez mayor y alcanzaba el 100% frente a las formas más graves de gastroenteritis por rotavirus,

definidas como aquellas que se asociaban con una puntuación de Vesikari de 19 ó 20 (Tabla 4). Se notificaron 16 episodios de gastroenteritis grave por rotavirus, con una puntuación de Vesikari igual o superior a 11, entre la dosis 1 y la dosis 2 (6 en el grupo vacunado y 10 en el grupo que recibió el placebo).

La eficacia específica por tipos<sup>29</sup> de la vacuna frente a las cepas salvajes se muestra en la Tabla 3. Su eficacia frente a los episodios graves de infección por rotavirus con una puntuación de Vesikari igual o superior a 11 causados por cepas del tipo G1P[8], homólogas a la cepa vacunal, fue del 90,8% ( $p < 0,001$ ). La eficacia de la vacuna frente a las cepas que sólo comparten el antígeno P[8] (la G3P[8], la G4P[8] y la G9P[8]) fue del 87,3% ( $p < 0,001$ ). El rotavirus del tipo G2P[4], que no comparte el antígeno G ni el P con la cepa vacunal, se detectó en muestras procedentes de cinco lactantes del grupo vacunado y nueve del grupo que recibió el placebo, con una eficacia del 41,0% ( $p = 0,30$ ).

#### EFFECTO DE LA VACUNA SOBRE LA CARGA DE ENFERMEDAD DIARREICA

La tasa de incidencia de gastroenteritis grave por cualquier causa que requiriese rehidratación según los planes B o C de la OMS fue de 30,9 por 1000 lactantes-años en el grupo vacunado, frente a 51,7 por 1000 lactantes-años en el grupo que recibió el placebo, con una reducción global de la tasa del 40,0% en los receptores de la vacuna ( $p < 0,001$ ). De forma similar, la tasa de hospitalización por diarrea de cualquier causa se redujo de forma signifi-

cativa, en un 42,0%, en el grupo vacunado ( $p < 0,001$ ) (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

En este ensayo multinacional de gran tamaño, efectuado con 20.169 lactantes para evaluar la eficacia y con 63.225 lactantes para evaluar la seguridad, la vacuna anti-RVH de virus vivos atenuados RIX4414 G1P[8] logró conferir una elevada protección frente a la gastroenteritis grave por rotavirus y las hospitalizaciones relacionadas con la misma. Esta vacuna anti-rotavirus demostró también ser segura con respecto al riesgo de invaginación intestinal.

En este ensayo, la vacuna no se asoció con un aumento del riesgo de invaginación intestinal en comparación con el placebo durante los 31 días posteriores a la administración de ninguna de las dos dosis. Dado que la segunda dosis se administró hacia la edad de la máxima incidencia de invaginación intestinal en la población latinoamericana,<sup>30-34</sup> de existir, el riesgo de invaginación intestinal asociado con la vacuna anti-RVH habría sido más evidente. Sin embargo, los casos de invaginación intestinal tras la dosis 2 se distribuyeron de forma uniforme entre el grupo vacunado frente al RVH y el grupo que recibió el placebo. Además, no sólo la estimación del riesgo observada de  $-0,32$  por 10.000 lactantes es inferior al aumento del riesgo inicial de 4 por 10.000<sup>35,36</sup> que originó la retirada de la vacuna tetravalente reagrupada *rhesus*-humano, sino que también es más baja que la posterior estimación del riesgo consensuada de 1 por 10.000<sup>37,38</sup> para dicha vacuna. Al cumplir los criterios predefinidos de un intervalo de confianza del 95% para una diferencia en el riesgo que incluía el cero y que era inferior a 6 por 10.000 lactantes, este ensayo muestra que la vacuna anti-RVH, administrada con una pauta de vacunación de dos dosis a los dos y los cuatro meses de edad, es segura con respecto al riesgo de invaginación intestinal. La tasa de incidencia de invaginación intestinal observada en el grupo que recibió el placebo (51 por 100.000 lactantes) concuerda con las tasas comunicadas con anterioridad en Latinoamérica.<sup>30-34</sup> Por otra parte, y a diferencia de las observaciones postcomercialización con la vacuna tetravalente reagrupada *rhesus*-humano, según las cuales los vacunados con invaginación intestinal tendían a ser más jóvenes que los lactantes no vacunados, la

edad de aparición de la invaginación intestinal fue similar en los lactantes que habían sido vacunados y en los que habían recibido el placebo.<sup>35</sup> Estos datos parecen indicar que el problema de la invaginación intestinal surgido con la vacuna tetravalente reagrupada *rhesus*-humano puede haberse debido al uso de una cepa del mono “*rhesus*” (*Macaca mulatta*) y no a la administración oral de rotavirus vivos en general.<sup>35,39</sup> Estas observaciones concuerdan con un informe reciente según el cual la infección por rotavirus de tipo salvaje no se asocia con invaginación intestinal.<sup>40</sup>

El perfil global de eventos adversos serios favoreció a la vacuna anti-RVH: el número de lactantes que presentaron eventos adversos serios o que precisaron hospitalización debido a eventos gastrointestinales fue menor entre los vacunados que entre los que recibieron el placebo. Las numerosas comparaciones de los eventos adversos serios agrupados según el término de preferencia del MedDRA (sin ajuste para la multiplicidad) no hallaron desequilibrio alguno en el riesgo atribuible a la vacuna que pudiera confirmarse mediante las revisiones clínicas ni ninguna causalidad temporal o biológica verosímil. No se constató una diferencia significativa en la mortalidad global entre los dos grupos. El posible desequilibrio observado en cuanto al número de fallecimientos relacionados con neumonía en los lactantes vacunados no se vio respaldado por el análisis de los datos relativos a otros eventos adversos serios relacionados con la neumonía.

La vacuna demostró conferir una elevada protección frente a los episodios de gastroenteritis por rotavirus determinados mediante una definición clínica para la detección de casos que se centraba en la hospitalización y en la rehidratación, así como en la escala de Vesikari validada,<sup>21</sup> que incluye resultados cuantificables relacionados con la diarrea, los vómitos, la fiebre, la deshidratación y la hospitalización. Las eficacias observadas con dos dosis de esta vacuna anti-RVH (el 85% frente a los episodios de gastroenteritis grave por rotavirus y el 100% frente a los episodios de mayor gravedad) son parecidas a las comunicadas en un estudio anterior sobre una vacuna anti-RVH que se llevó a cabo en Brasil, México y Venezuela<sup>17,18</sup> y a las de un estudio venezolano con tres dosis de la vacuna tetravalente reagrupada *rhesus*-humano.<sup>41</sup> Los resultados también concuerdan con los datos

que indican que dos infecciones por rotavirus de tipo salvaje confieren una protección total frente a episodios posteriores de enfermedad grave.<sup>42</sup>

La vacuna de virus vivos atenuados protegió frente a los serotipos comunes que circulan en Latinoamérica y el Caribe. Se demostró un elevado nivel de protección (eficacia vacunal: 91%) frente a rotavirus G1P[8] homólogos, que tienen dos proteínas en la cápsida externa (VP4 y VP7) y una proteína en la cápsida interna (VP6) similares en cuanto a su antigenicidad a las de la vacuna anti-RVH.<sup>29</sup> También confirió una buena protección frente a cepas que comparten sólo el genotipo P[8] (el antígeno VP4) y el antígeno VP6 (eficacia vacunal: 87%). La protección frente a cepas del rotavirus que no tienen ninguno de los antígenos de las cápsidas interna y externa de la vacuna anti-RVH parece haber sido menor (eficacia vacunal: 45%). Sin embargo, en un metaanálisis en el que se incluyeron los resultados de este estudio y los de dos estudios de fase 2 de Finlandia<sup>16</sup> y Latinoamérica<sup>17</sup> (todos ellos basados en métodos y criterios de eficacia idénticos), la eficacia de la vacuna frente al tipo G2P[4] fue del 67% (intervalo de confianza del 95%: del 15% al 87%),<sup>43</sup> lo cual indica que la vacuna puede también conferir protección, aunque en menor medida, frente a cepas que no comparten los epítomos G o P con la cepa vacunal.

De gran importancia para la salud pública es el hallazgo de que la vacuna anti-RVH confirió un 42% de protección frente a la hospitalización por gastroenteritis por cualquier causa, ya que esta cifra representa una reducción significativa de la carga global de gastroenteritis. Al haberse detectado rotavirus en tan sólo el 26% de los casos de gastroenteritis grave en el grupo de control, la protección observada del 42% fue mayor de la esperada. La protección adicional podría explicarse en parte por las infecciones por rotavirus no detectadas en el inmunoensayo ligado a enzimas.<sup>42</sup> Por consiguiente, parece que la carga de enfermedad causada por el rotavirus es mucho mayor que la reflejada por la incidencia de hospitalizaciones asociadas al rotavirus calculada mediante la detección del antígeno en las heces. Esta discordancia entre los resultados específicos y los no específicos podría estudiarse más a fondo mediante el uso de la RT-PCR, un método de mayor sensibilidad, para detectar el rotavirus en las muestras de heces<sup>26</sup> o mediante estudios con sondas, tal y co-

mo se ha comunicado para otras vacunas, como la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b y el *Streptococcus pneumoniae*.<sup>44</sup>

La reducción observada en la tasa de gastroenteritis grave por cualquier causa y la fuerte protección frente a la gastroenteritis grave debida a los rotavirus G1P[8] y no G1P[8] indican el posible valor en términos de salud pública de la vacuna anti-RVH. Los esfuerzos deberían centrarse a partir de ahora en administrar esta vacuna a los lactantes como parte de los programas sistemáticos de inmunización, en especial en aquellas zonas en las que el rotavirus se asocia con una importante proporción de la carga de enfermedad y de la mortalidad infantil. El uso amplio de esta vacuna requiere la puesta en práctica en paralelo de un sistema de vigilancia postcomercialización que incluya estudios de seguimiento de las muertes en los receptores de la vacuna anti-RVH, a fin de dar respuesta a las preguntas que quedan por contestar. En vista de que se ha constatado que iniciar la administración de la vacuna tetravalente reagrupada *rhesus*-humano en los lactantes de edad superior a 90 días aumenta de forma considerable la tasa de invaginación intestinal,<sup>45</sup> una de las cuestiones de interés que habría que abordar en el futuro es la seguridad relacionada con la invaginación intestinal cuando la vacuna se administra a niños de mayor edad. Otra pregunta importante que aún queda pendiente es la eficacia frente a otros posibles serotipos emergentes que pueden compartir o no alguno de los antígenos de la cápsida con el virus vacunal.<sup>46</sup>

Financiado por GlaxoSmithKline Biologicals, que aportó los fondos y coordinó el estudio.

Los Drs. Ruiz-Palacios, Velázquez, Ortega-Barría, Pavía-Ruz, Nuñez, Sáez-Llorens y Vergara declaran haber recibido apoyo financiero de GlaxoSmithKline Biologicals; el Dr. Linhares, honorarios por conferencias de GlaxoSmithKline Biologicals; el Dr. López, honorarios por asesoramiento, honorarios por conferencias y apoyo financiero de GlaxoSmithKline Biologicals; la Dra. Macías-Parra, honorarios por asesoramiento, honorarios por conferencias y apoyo financiero de GlaxoSmithKline Biologicals; la Dra. Richardson, honorarios por asesoramiento y apoyo financiero de GlaxoSmithKline Biologicals; el Dr. Vesikari, honorarios por asesoramiento y conferencias y apoyo financiero de GlaxoSmithKline Biologicals y apoyo financiero de Merck Sharp & Dohme; y el Dr. O'Ryan, honorarios por asesoramiento y conferencias de GlaxoSmithKline Biologicals. No se comunicó ningún otro posible conflicto de intereses relevante para el presente artículo.

Agradecimientos: damos las gracias a los lactantes que participaron en este ensayo y a sus familiares, a Karin Hardt por sus contribuciones al diseño del estudio, a Francis Van Brusteghem por la gestión global del estudio y a Fernando Aguirre y Silvana Santucho por la gestión regional del estudio.

## ANEXO

Las afiliaciones de los autores son las siguientes: the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, México Distrito Federal, Mexico (G.M.R.-P.); Sección Enfermedades Entéricas, Instituto de Biomedicina–Fuvesin, Carmelitas, Caracas, Venezuela (I.P.-S.); Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México Distrito Federal, Mexico (F.R.V.); Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina (H.A.); Glaxo-SmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium (T.B., B.C., P.G., J.P.Y., S.D., N.T., A.B., B.D.V.); GlaxoSmithKline Biologicals, Latin America, Río de Janeiro (S.C.C., R.C.); Carlos Chagas Institute, Río de Janeiro (S.C.C.); Universidad Nacional Autónoma de León, León, Nicaragua (F.E.); GlaxoSmithKline, King of Prussia, Pa. (B.L.I.); GlaxoSmithKline, México Distrito Federal, Mexico (Y.C.); Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministry of Health, Belém, Pará, Brazil (A.C.L.); Clínica Materno Infantil Los Farallones, Cali, Colombia (P.L.); Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., Mexico (M.M.-P.); Institute for Advanced Scientific Investigations and High Technology Services, Panama, Panama (E.O.-B.); Hospital Infantil de Mexico, México Distrito Federal, Mexico (V.R.); Infectóloga Pediatra, Hospital de Especialidades, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras (D.M.R.-M.); Hospital Nuestra Señora de la Altagracia, Santa Domingo, Dominican Republic (L.R.); Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera–Insalud, Universidad de Carabobo, Servicio de Hidratación del Hospital de Niños, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela (B.S.); Departamento de Medicina Experimental, Universidad Nacional Autónoma de México, México Distrito Federal, Mexico (N.P.-R.); Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Cuernavaca Morelos, Mexico (J.S.); GlaxoSmithKline, Buenos Aires, Argentina (R.R.); Hospital General de Durango, Durango, Mexico (J.C.T.); GlaxoSmithKline, San José, Costa Rica (P.R.); Universidad de Concepción, Concepción, Chile (E.N.); Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, México Distrito Federal, Mexico (M.L.G.); Infectious Disease Department, Hospital del Niño, Panama, Panama (X.S.-L.); Universidad de Valparaíso, Faculty of Medicine, Preclinical Department, Valparaíso, Chile (R.F.V.); University of Tampere Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland (T.V.); and Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago (M.O.).

Los participantes en el Estudio de la vacuna contra el rotavirus humano eran los siguientes: **Publication Steering Committee:** M. O’Ryan, G. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, A.C. Linhares, F.R. Velázquez, X. Sáez-Llorens, T. Vesikari, N. Tornieporth, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, S. Damaso, R. Clemens, B.L. Innis, B. De Vos, P. Gillard, and A. Bouckennooghe. **Investigators or Coinvestigators:** *Argentina (4671 participants):* H. Abate; *Brazil (3218 participants):* A.C. Linhares; *Chile (3458 participants):* M. O’Ryan, E. Nuñez, and R.F. Vergara; *Colombia (3910 participants):* P. Lopez; *Dominican Republic (4056 participants):* L. Rivera; *Finland (2060 participants):* T. Vesikari; *Honduras (4195 participants):* D.M. Rivera-Medina; *Mexico (13,245 participants):* F.R. Velázquez, M. Macías-Parra, J.C. Tinoco, G.M. Ruiz-Palacios, N. Pavía-Ruz, V. Richardson, J. Salmerón, C. Aranza, E. Nandi, L.M. Guerrero, R. Borgaro, and P. Ramírez; *Nicaragua (4057 participants):* F. Espinoza; *Panama (4061 participants):* E. Ortega-Barría and T. de León; *Peru (12,044 participants):* C.F. Lanata; and *Venezuela (4250 participants):* B. Salinas and I. Pérez-Schael. **Medical Advisors:** A. Abdelnour, Y. Cervantes, M. Navarrete, J.C. Ovalle, M. Pulkkinen, P. Rubio, R. Rüttimann, N. Sanchez, and J.P. Yarzabal. **Contributors:** *Study development:* T. Breuer, B. Cheuvart, S.A. Costa Clemens, B. De Vos, P. Gillard, B.L. Innis, and N. Tornieporth (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium and Brazil). *Acquisition or interpretation of data:* G.M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F.R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, Y. Cervantes, A.C. Linhares, P. López, M. Macías-Parra, E. Ortega-Barría, V. Richardson, D.M. Rivera-Medina, L. Rivera, B. Salinas, N. Pavía-Ruz, J. Salmerón, R. Rüttimann, J.C. Tinoco, P. Rubio, E. Nuñez, M.L. Guerrero, J.P. Yarzabal, S. Damaso, N. Tornieporth, X. Sáez-Llorens, R.F. Vergara, T. Vesikari, A. Bouckennooghe, R. Clemens, B. De Vos, and M. O’Ryan. *Revision and final approval of the manuscript:* G.M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F.R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, Y. Cervantes, A.C. Linhares, P. López, M. Macías-Parra, E. Ortega-Barría, V. Richardson, D.M. Rivera-Medina, L. Rivera, B. Salinas, N. Pavía-Ruz, J. Salmerón, R. Rüttimann, J.C. Tinoco, P. Rubio, E. Nuñez, M.L. Guerrero, J.P. Yarzabal, S. Damaso, N. Tornieporth, X. Sáez-Llorens, R.F. Vergara, T. Vesikari, A. Bouckennooghe, R. Clemens, B. De Vos, and M. O’Ryan. *Statistical analyses:* B. Cheuvart and S. Damaso (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). *Technical writing assistance:* D. Shirgaonkar (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). *Coordination of manuscript submission and revision:* A. Ali (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium) and L. Rouxhet (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). **Central Study Coordinators:** A. Acero, V.A. Alvarez, F. Cubas, L. Diaz, P. Dieryck, T. Herremans, P. Maldini, M. del Carmen Martinez, M. Medina, C. Rassoher Padilla, V. Reynaert, L.E. Rodriguez, M. Rojas, A. Sabillon, S. Sumanen, D. Valera, and I. Zenteno. **Independent Data-Monitoring Committee:** K. Kotloff (University of Maryland), C. de Quadros (Albert B. Sabin Vaccine Institute), Z.A. Bhutta (Aga Khan University, Pakistan), W. Blackwelder, G. Hussey (University of Cape Town, South Africa), B. Ivanoff (Résidence les Ronsiers, Switzerland), J.I. Santos Preciado (Hospital Infantil de Mexico, Mexico), and M. Comblain (S.-Clinica, Belgium). **Clinical Events Committee:** J. Bines (University of Melbourne, Australia), G.V. Fascinetto (Hospital Infantil de Mexico, Mexico), and M. De Campo (Monash Medical Centre, Victoria, Australia). **Safety Review Committee:** F. Cutts (Medical Research Council, United Kingdom), F. Zepp (University of Mainz, Germany), and C. Alpuche (National Autonomous University of Mexico, Mexico).

## REFERENCES

1. Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodriguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S149-S155.
2. Guardado JAA, Clara WAW, Turcios RM, et al. Rotavirus in El Salvador: an outbreak, surveillance and estimates of disease burden, 2000-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:Suppl:S156-S160.
3. Salinas B, Gonzalez G, Gonzalez R, Escalona M, Materan M, Schael IP. Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S161-S167.
4. O’Ryan M, Perez-Schael I, Mamani N, et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:685-93.
5. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America: anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:371-7.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
7. Parashar U. Session 1: epidemiology and disease burden. In: Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium, Mexico City, July 7–9, 2004:6.
8. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:2-3.
9. Vaccine research and development: rotavirus vaccines for developing countries. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:35-40.
10. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine — United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577-81.
11. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
12. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et

- al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004;22:2836-42.
13. Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998;16:381-7.
14. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;354:287-90.
15. Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis* 2002;186:1487-9.
16. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:937-43.
17. Salinas B, Schael IP, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:807-16.
18. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S179-S182.
19. Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:569-74.
20. Santosham M, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 1997;131:632-8.
21. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-67.
22. MedDRA Maintenance and Support Services Organization home page. Reston, Va.: MedDRA MSSO, 2005. (Accessed December 9, 2005, at <http://www.meddramsso.com>.)
23. Bresee J, Fang Z-Y, Wang B, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2004;10:988-95.
24. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J Clin Microbiol* 2000;38:2784-7.
25. Hsu VP, Staat MA, Roberts N, et al. Use of active surveillance to validate International Classification of Diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics* 2005;115:78-82.
26. Pang XL, Joensuu J, Hoshino Y, Kapikian AZ, Vesikari T. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine: implications for vaccine efficacy analysis. *J Clin Virol* 1999;13:9-16.
27. Miettinen O, Nurminen N. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985;4:213-66.
28. Tang ML, Ng HK. Comment on: confidence limits for the ratio of two rates based on likelihood scores: non-iterative method. *Stat Med* 2004;23:685-92.
29. Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8:305-31.
30. Lucero Y, Valenzuela MT, O'Ryan M. Clinical and epidemiological profile of intestinal intussusception among infants of metropolitan Santiago. *Rev Med Chil* 2004;132:565-72. (In Spanish.)
31. O'Ryan M, Lucero Y, Pena A, Valenzuela MT. Two year review of intestinal intussusception in six large public hospitals of Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:717-21.
32. Abate H, Linhares AC, Venegas G, et al. A multi-center study of intussusception in Latin America: first year results. Presented at the International Congress of Pediatrics, Cancun, Mexico, August 15-20, 2004 (paper).
33. Perez-Schael I, Escalona M, Salinas B, Materan M, Perez ME, Gonzalez G. Intussusception-associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:234-9.
34. Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:363-5.
35. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
36. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:410-6.
37. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis* 2003;187:1301-8.
38. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
39. Heaton PM. Overview: characteristics of the investigational pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (PRV): primary efficacy and safety results of the large-scale Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST). Presented at the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta, February 10-11, 2005.
40. Velázquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Muñoz O. Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S173-S178.
41. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997;337:1181-7. [Erratum, *N Engl J Med* 1998;338:1002.]
42. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
43. Perez-Schael I, Linhares AC, Vesikari T, et al. Two doses of the human attenuated rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix) show heterotypic protection in Latin America and Europe. In: Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., December 16-19, 2005 (poster) (in press).
44. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, et al. Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005;365:43-52.
45. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S36-S43.
46. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.