

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERÍA, NUTRICIÓN
Y TECNOLOGÍA MÉDICA
UNIDAD DE POSTGRADO**



“Evaluación de la efectividad de la vacuna antirotavirus en niños menores de 5 años, en las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, 2013-2014”

POSTULANTE: MARITZA PATZI CHAMBI

TUTORA: Dra. MSc. PATRICIA PHILCO LIMA

**Tesis de Grado presentada para optar el título de Magíster Scientiarum en
Salud Pública mención Epidemiología**

La Paz – Bolivia

2019

DEDICATORIA

**A mi querida hija María José,
A mis padres Hermogenes y Elvira,
A mis hermanas Reyna y Jessica
A mis hermanos Rubén y Huáscar**

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias a la confianza que ha puesto en mí la persona que ha guiado y dirigido mi tesis: la Dra. Patricia Philco Lima. Agradezco la colaboración del tribunal: PhD. Herland Tejerina Silva, Dr. Omar Navia Molina y Dr. Nestor Freddy Armijo Subieta.

Agradezco particularmente el apoyo a la Dra. Rosario Quiroga Morales, a la Dra. Volga Iñiguez, al personal técnico del Programa Ampliado de Inmunización del Ministerio de Salud de Bolivia y muy especialmente al personal de salud en general de los hospitales que participaron del estudio.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN | 5 |
| 2.1. Antecedentes..... | 5 |
| 2.2. Justificación | 11 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 14 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 26 |
| 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 29 |
| 6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 30 |
| 7. HIPÓTESIS..... | 35 |
| 8. OBJETIVOS | 36 |
| 8.1. General..... | 36 |
| 8.2. Específicos | 36 |
| 9. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 37 |
| 9.1. Lugar de intervenciones..... | 37 |
| 9.2. Mediciones..... | 38 |
| 9.2.1. Escalas existentes para describir diarreas severas | 38 |
| 9.2.2. Operacionalización de variables..... | 39 |
| 9.3. Unidad de observación..... | 43 |
| 9.4. Marco Muestral..... | 43 |
| 9.4.1. Población - Definición de los casos y controles | 43 |
| 9.5. Plan de análisis | 49 |

| | |
|---|------------|
| 9.6. Análisis estadístico..... | 49 |
| 10. RESULTADOS..... | 52 |
| 11. DISCUSIÓN | 70 |
| 11.1. Implicaciones de los resultados | 76 |
| 11.1.1. Sesgos potenciales y limitaciones..... | 76 |
| 11.1.2. Riesgo físico y psicológico | 77 |
| 11.1.3. Beneficios previstos | 77 |
| 11.1.4. Consideraciones éticas | 78 |
| 11.2. Audiencias interesadas en el resultado | 78 |
| 12. CONCLUSIONES | 80 |
| 13. RECOMENDACIONES | 82 |
| 14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 83 |
| 15. ANEXOS | 92 |
| ANEXO 1. ESCALA DE VESICARI..... | 93 |
| ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO | 94 |
| ANEXO 3. CUESTIONARIO DE CASO Y CONTROL..... | 97 |
| ANEXO 4. FOTOGRAFÍAS | 107 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabla 1. | Caracterización de casos y controles en 5 hospitales de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz 2013 – 2014..... | 53 |
| Tabla 2. | Caracterización de casos y controles de la población estudiada en 5 hospitales de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz 2013 – 2014... | 54 |
| Tabla 3. | Coberturas de vacunación..... | 57 |
| Tabla 4. | Factores relacionados a la escala de Vesicari..... | 59 |
| Tabla 5. | Características clínicas y la escala de Vesicari | 60 |
| Tabla 6. | Efectividad global de la vacuna frente a las gastroenteritis aguda... | 63 |
| Tabla 7. | Efectividad de la vacuna ajustados por edad | 64 |
| Tabla 8. | Resultados sobre la interacción posible del rotavirus con las vacunas BCG, Antipolio y Pentavalente..... | 66 |
| Tabla 9. | Interacción posible con la lactancia materna..... | 67 |
| Tabla10. | Resultados de genotipos de la secuencia de las muestras..... | 68 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|------------|---|----|
| Figura 1. | Genotipos registrados durante la vigilancia centinela de rotavirus antes de la introducción de la vacuna Antirotavírica en Bolivia..... | 8 |
| Figura 2. | Vigilancia centinela de rotavirus en Bolivia..... | 9 |
| Figura 3. | Tendencia del rotavirus..... | 10 |
| Figura 4. | Evolución de coberturas de vacunación..... | 16 |
| Figura 5. | Estructura del rotavirus..... | 18 |
| Figura 6. | Rotavirus en microscopia electrónica..... | 19 |
| Figura 7. | Representación esquemática del rotavirus..... | 19 |
| Figura 8. | Vellosidades intestinales normales y alteradas por acción de rotavirus..... | 21 |
| Figura 9. | Distribución geográfica del rotavirus en países en desarrollo en relación a Bolivia 2007..... | 23 |
| Figura 10. | Estacionalidad del rotavirus en Bolivia 2005 a 2007..... | 24 |
| Figura 11. | Estacionalidad del rotavirus en Bolivia 2015 a 2017..... | 24 |
| Figura 12. | Estimación de la carga de enfermedad por rotavirus en el mundo y Bolivia..... | 25 |
| Figura 13. | Flujograma de la población..... | 52 |
| Figura 14. | Rango Intercuartil de la edad de casos y controles..... | 53 |

ACRÓNIMOS

| | |
|-------|--|
| PAI | Programa Ampliado de Inmunización |
| FDA | Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos |
| AR | Antirotavirus |
| CDC | Centro de Control de Enfermedades |
| CCI | Comité de Cooperación Interagencial |
| ACIP | Comité de Prácticas de Inmunizaciones (ingles) |
| EMEA | Agencia Europea del Medicamento (ingles) |
| ACET | Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). |
| EV | Efectividad de la vacuna |
| AIEPI | Atención Integral de Enfermedades Prevalentes de la Infancia |
| CSI | Carnet de Salud Infantil |
| GEA | Gastroenteritis aguda |
| GTA | Grupo Técnico Asesor |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPS | Organización Panamericana de la Salud |

RESUMEN

La evaluación de la efectividad de la vacuna contra rotavirus en su rendimiento se centra en la valoración del impacto que esta tiene sobre la diarrea severa y su potencial letalidad. Experiencias previas con otras vacunas, como la vacuna contra la poliomielitis indican que factores como lactancia materna, infecciones intestinales y malnutrición, pueden incidir negativamente en la efectividad de la vacuna. En Bolivia, la vacuna monovalente contra el rotavirus se introdujo en 2008 y una evaluación previa informó una efectividad del 77% con 2 dosis de la vacuna en niños menores de 3 años de edad.

Por todo lo anterior, el objetivo definido es determinar la efectividad de la vacuna antirotavirus en cinco hospitales de Bolivia en las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, en niños menores de cinco años en las gestiones 2013 y 2014.

Es un estudio observacional, analítico de casos y controles, que se realizó desde marzo de 2013 hasta agosto de 2014. Los participantes corresponden a niños menores de cinco años, hospitalizados de cinco hospitales de La Paz (H. Ovidio Aliaga, H. Boliviano Holandés y H. Los Andes); Cochabamba (H. Pediátrico Albina Patiño) y Santa Cruz (H. Mario Ortiz Suarez). Se incluyeron un total de 894 niños. La efectividad de la vacuna con 2 dosis en niños <5 años de edad fue de 59% (IC_{95%}: 37% - 73%), sin embargo, aumentó esta efectividad contra las gastroenteritis muy severas (puntuación ≥ 15 Vesikari) 72% (IC_{95%}: 15% - 52%).

Para los lactantes <1 año de edad: la efectividad de la vacuna para la totalidad de diarreas severas fue del 76% (IC_{95%}: 50% - 89%) y 80% (IC_{95%}: 44% - 93%) contra la enfermedad diarreica muy graves. La vacuna contra rotavirus sigue siendo efectiva como parte de un programa de inmunización de rutina.

SUMMARY

The evaluation of the effectiveness of the rotavirus vaccine in its performance focuses on the assessment of the impact it has on severe diarrhea and its potential lethality. Previous experiences with other vaccines, such as the polio vaccine, indicate that factors such as breastfeeding, intestinal infections and malnutrition can negatively affect the effectiveness of the vaccine. In Bolivia, the monovalent vaccine against rotavirus was introduced in 2008 and a previous evaluation reported an effectiveness of 77% with 2 doses of the vaccine in children under 3 years of age.

For all the reasons given, the defined objective is to determine the effectiveness of the antirotavirus vaccine in five hospitals of Bolivia in the cities of La Paz, Cochabamba and Santa Cruz, in children under five years of age in 2013 and 2014.

It is an observational study, with analytical case and controls that has been conducted from March 2013 to August 2014. The participants correspond to hospitalized children from five hospitals in La Paz (Ovidio Aliaga H., H. Boliviano Holandés and H. Los Andes); Cochabamba (H. Pediatric Albina Patiño) and Santa Cruz (H. Mario Ortiz Suarez). A total of 894 children were included. The effectiveness of the vaccine with 2 doses in children <5 years of age was 59% (95% CI: 37% - 73%), however, this effectiveness increased against very severe gastroenteritis (score ≥ 15 Vesikari) 72% (IC95% 15% - 52%).

For infants <1 year of age: the effectiveness of the vaccine for all severe diarrhea was 76% (95% CI: 50% - 89%) and 80% (95% CI: 44% - 93%) against the disease diarrhea very serious. The rotavirus vaccine remains effective as part of a routine immunization program

PALABRAS CLAVES

Deshidratación severa, efectividad de vacuna, eficacia.

1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas son una de las mejores innovaciones más importantes en la historia de la ciencia médica. La vacunación contra las diferentes enfermedades prevenibles infecciosas, ha sido una de las intervenciones en salud pública que más ha impactado positivamente en la salud de las poblaciones humanas. A pesar del efecto beneficioso de la vacunación sobre la salud pública, algunas vacunas no están exentas de riesgos y no todas son igualmente efectivas en el escenario del uso rutinario en una población determinada, tal es el caso de la protección con vacuna BCG contra la tuberculosis en adultos, genera gran controversia debido a la heterogeneidad en resultados de efectividad de los estudios realizados. Centro de Control de Enfermedades (1998). Desarrollo y recomendaciones de nuevas vacunas para tuberculosis: *Recomendaciones de la Comisión de Eliminación de Tuberculosis, MMWR 1998; 47.*

Las Enfermedades Diarreicas agudas (EDAs) por rotavirus constituye la causa más común de diarreas graves en los niños menores de 5 años de edad a nivel mundial, lo que representa unos 2,4 millones de hospitalizaciones y 600.000 defunciones cada año Parashar UD et al. (2004).

El rotavirus es la causa más común de gastroenteritis severas en niños menores de 2 años en todo el mundo, principalmente cuando sufren la primera infección en los 3 primeros meses de vida; al cumplir los dos años de edad, el 90% de los niños ya han sido infectados con el rotavirus Patel (2011); la lactancia materna protege a los niños amamantados en los primeros meses, después del primer episodio, se adquiere inmunidad natural y rara vez se vuelve a presentar otro episodio grave; el rotavirus afecta a la población infantil de todos los estratos económico-sociales y tiene una distribución geográfica

universal; aun las mejoras en materia de saneamiento básico y agua potable no modifican aparentemente la circulación de este virus, aunque se prevengan otras formas de infecciones entéricas. La incidencia de la infección por rotavirus es similar en los países en vías de desarrollo y en los países desarrollados, donde ni la calidad del suministro de agua ni las condiciones higiénicas y sanitarias han demostrado influir en el control de la infección, sin embargo, en los países más pobres la letalidad es mayor, producto de la desnutrición y de las dificultades para acceder oportunamente a los servicios de salud. En Países en vías de desarrollo, la tasa de infección más alta ocurre entre los tres y los once meses de vida y en los países desarrollados durante el segundo año de vida según Richardson et al. (2010).

En 2009, la Organización Mundial de la Salud recomendó el uso de la vacuna contra el rotavirus en todos los países y en especial en los países con alta mortalidad infantil por diarrea.

Actualmente se reconocen más de 20 microorganismos como causantes del síndrome diarreico agudo, considerando bacterias, virus y parásitos según O’Ryan M, Prado V, Pickering L K., (2005). En la medida que el nivel global de desarrollo de un país mejora con el consiguiente progreso en nivel educacional e higiénico de la población y del ambiente, disminuye la proporción de infecciones causadas por bacterias, parásitos y aumenta la proporción asociada a virus. Los virus que causan diarrea aguda se denominan virus entéricos, cuatro de los cuales tienen una asociación demostrada y universal con las diarreas agudas: rotavirus, calicivirus humanos (HuCV), astrovirus y adenovirus entéricos según Matson, O’Ryan, Jiang y Mitchell, (2000). La epidemiología de estos virus ha sido ampliamente estudiada, de estos estudios se puede concluir que en la mayoría de las regiones del mundo los virus entéricos en su conjunto causan aproximadamente 50% de los episodios de síndrome diarreico agudo no disintérico en niños menores de cinco años de edad Gaggero et al. (1998).

En un estudio prospectivo de vigilancia hospitalaria de gastroenteritis causada por rotavirus en niños menores de tres años, llevado a cabo en 11 países latinoamericanos, 49% de los niños resultaron positivos en la prueba para rotavirus de ellos, 12% eran menores de seis meses, 48% eran menores de un año de edad y 87% eran menores de dos años, lo cual puso en evidencia que el elevado impacto de la enfermedad se extendía hasta el segundo año de vida (Glaxo SK, 2004).

En la mayoría de los países en la región de las Américas, los brotes ocurren durante la mitad del año, correspondiente a la estación seca. Según los genotipos circulantes a nivel de las Américas, se identificó el genotipo G1 que representa cerca del 50% de los genotipos circulantes en todos los países.

Según reporte de datos del Instituto de Biología Molecular y Biotecnología de la Universidad Mayor de San Andrés, el incremento de casos positivos de diarreas por rotavirus y muertes por rotavirus en los ciclos endémicos esperados de los años 2000 – 2004 llevó al Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia a implementar intervenciones importantes en salud pública desde la gestión 2005 con la finalidad de impedir nuevos brotes de alta letalidad en el país:

- Implementar la vigilancia centinela epidemiológica de las diarreas graves por rotavirus.
- Introducir una vacuna antirotavirus en el esquema nacional de inmunización.
- Impulsar la estrategia de la Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) con una atención de calidad en los servicios de salud a todo niño con diarrea y deshidratación.
- Promocionar el lavado de manos, nutrición adecuada, lactancia materna y medidas de higiene en la alimentación y consumo de agua segura.

Por todo esto es importante tener evidencia científica sobre la efectividad de la vacuna antirotavirus en Bolivia y este es el principal objetivo del presente estudio.

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2.1. Antecedentes

El Programa Ampliado de Inmunización (PAI) está inserto en la política del Ministerio de Salud en el marco de la interculturalidad, garantizando la salud familiar y comunitaria. El PAI se implementa en Bolivia el año 1979, con el objetivo de reducir el riesgo de enfermar y morir por enfermedades inmunoprevenibles, mediante la aplicación universal de la vacunación y la vigilancia epidemiológica de dichas enfermedades.

En 1985, con el lanzamiento de la iniciativa regional de la erradicación de la poliomielitis del hemisferio, para 1990 se inició un proceso de colaboración cercana y coordinación de las Agencias Internacionales a través de un mecanismo que se conoce como el Comité de Coordinación Interagencial del PAI (CCI-PAI), que presenta en Bolivia un funcionamiento sostenido desde 1987, la misma con la finalidad de garantizar el esquema nacional de vacunación.

Las coberturas de vacunación han sido incrementadas progresivamente desde entonces hasta sobrepasar el 90% en los primeros años de la década del 2000. Según el Manual de la Vigilancia de Enfermedades Inmunoprevenibles del PAI Bolivia, el último caso de poliovirus salvaje en las Américas fue detectado en 1991 y en 1994 la región de las Américas fue certificada como libre de la enfermedad de poliomielitis. El último caso confirmado de Sarampión en Bolivia ocurrió en octubre del año 2000 y a partir de esa gestión se introducen al esquema nacional de Bolivia las siguientes vacunas: pentavalente, sarampión, rubeola y parotiditis (SRP). En los sucesivos años se han llevado a cabo con éxito grandes campañas nacionales de vacunación contra el sarampión, rubeola, síndrome de rubeola congénita (SRC), fiebre amarilla y difteria/tétanos (dT).

En 2004 se emitió un Decreto Supremo por el cual se garantiza progresivamente la asignación de recursos económicos para la compra de vacunas con recursos nacionales provenientes del débito de los seguros a corto plazo. Posteriormente en el 2005 se promulgó la Ley de Vacunas N° 3300, por la cual se insta al Estado Plurinacional de Bolivia a proveer los recursos permanentes y necesarios para el cumplimiento de las acciones de vacunación en el país.

En agosto del 2008, se implementó al esquema nacional de vacunación la vacuna contra el rotavirus, el 2010 la vacuna contra la influenza estacional y en la gestión 2014 se introdujo al esquema de vacunación la vacuna contra neumonías y meningitis por *Streptococo pneumoniae*. Se estima también que en un futuro próximo se introducirá la vacuna virus papiloma humano (VPH) contra el cáncer cervico uterino.

Los estudios de vacunas contra el rotavirus empezaron a desarrollarse en 1982 con el objetivo de reproducir la infección natural administrando en forma oral rotavirus vivos atenuados y prevenir así la enfermedad grave por rotavirus y la mortalidad con las infecciones posteriores.

La primera vacuna contra el rotavirus utilizada, era compuesto por derivados de rotavirus de origen bovino, monovalente (RIT 4237) dio buenos resultados en Finlandia, pero escasa respuesta en países en vías de desarrollo. Luego se ensayaron vacunas monovalentes de mono *rhesus* y humana, con una gran variabilidad en los resultados. A partir de allí surgió la segunda generación de vacunas, llamadas resortantes o recombinantes.

En 1998, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de una vacuna de virus vivos para niños, llamada Rotashield (RV rhesus-humano tetravalente 3 virus recombinantes (Nakagomi T., 2003),

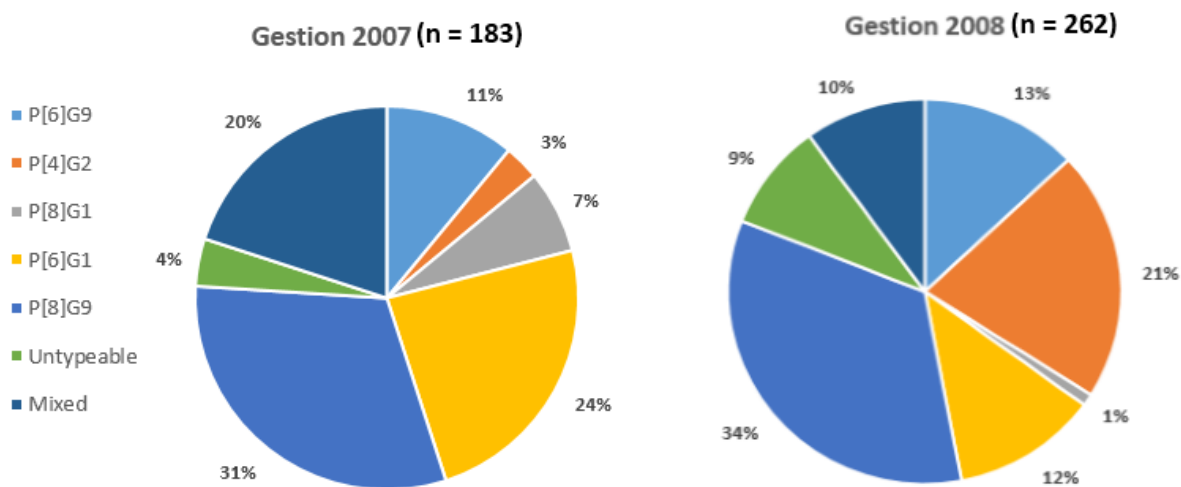
correspondientes a los serotipos G1, G2 y G4 humanos y una cepa del mono *rhesus* antigénicamente similar al serotipo G3 humano). Sin embargo, el Comité de Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) recibió un seguimiento realizado por distintos organismos (CDC-FDA-funcionarios de salud pública-Wyeth/Lederle), que revelaba una fuerte asociación entre la administración de la vacuna Rotashield y obstrucción intestinal aguda (invaginación); la que aparecía en ciertos niños durante la primera o segunda semana luego de la vacunación (Bines J. 2006). En julio de 1999, 15 casos de invaginación relacionados con la vacuna Rotashield fueron reportados al Comité de eventos adversos *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). Ese mismo mes, el ACIP recomendó el retiro de esa vacuna.

Las posteriores líneas de investigación en distintos países llevaron a la aparición de otras vacunas que demostraron no provocar invaginación intestinal en niños. Uno de los mayores estudios pediátricos realizados con esta vacuna abarcó 60.000 niños en 12 países confirmando de esta manera su eficacia y seguridad en niños menores de dos años, fue presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Es así que, en febrero de 2006 y casi simultáneamente, la FDA de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), autorizaron la comercialización de vacunas orales contra el rotavirus.

La vacuna **rotarix**® monovalente denominada técnicamente RIX4414, fue lanzada en México en el año 2004, es una vacuna oral, se administra en 2 dosis, con un intervalo de 2 meses cada dosis, la vacuna protege contra los siguientes genotipos G1, G2, G3, G4 y G9. La otra vacuna es la **rotateq**® desarrollada en Estados Unidos (WC3) lanzada en el año 2006, pentavalente, es una vacuna también oral, se obtiene de cepas bovino-humanas y protege contra los 5 genotipos más comunes (G1, G2, G3, G4 y P1). Es también oral y se administra en 3 dosis, con un intervalo de dos meses cada dosis (9).

Existen otras líneas de investigación de nuevas vacunas. Así, se han planteado algunas modificaciones en las vacunas de segunda generación, como la encapsulación de partículas víricas o el uso de otras vías de administración. También se están investigando vacunas de tercera generación que incluyen rotavirus sin ARN viral (VLPs).

Figura 1. Genotipos registrados durante la vigilancia centinela de rotavirus antes de la introducción de la vacuna antirotavirus en Bolivia.

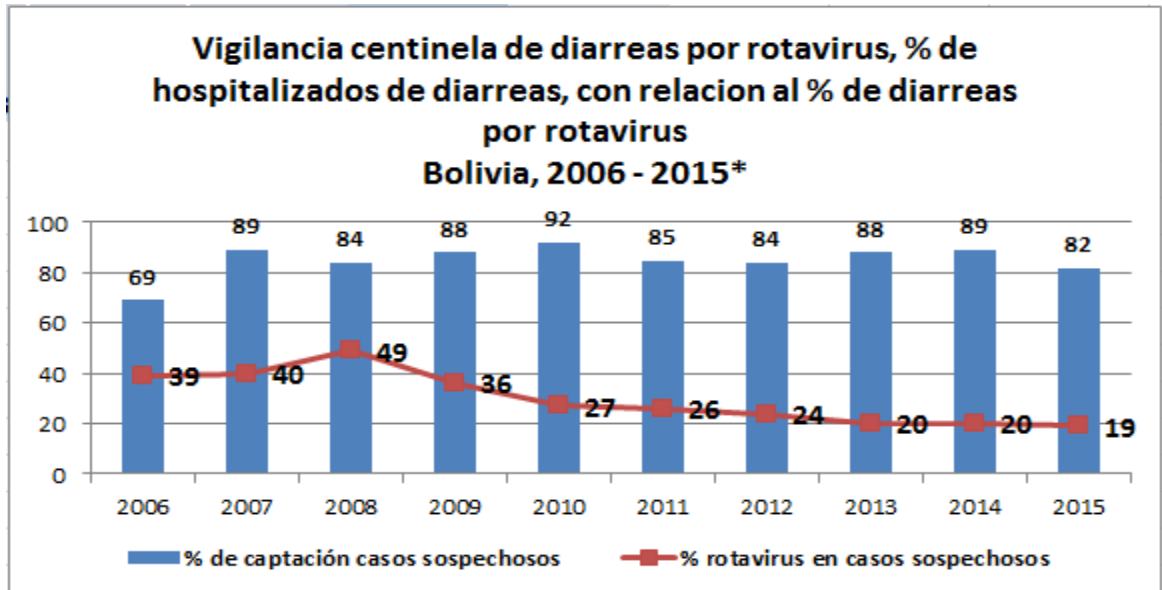


Fuente: Publicación de la distribución de genotipos antes de la vacunación antirotavirus, Bolivia 2007 – 2008. Instituto de Biología Molecular y Biotecnología – UMSA.

En la figura 1. se ilustra que en las gestiones 2007 y 2008 antes de la introducción de la vacuna contra el rotavirus se contaba con la variabilidad de los siguientes genotipos G1P[8], G1P[6], G2P[4], con la predominación del genotipo G1P[8].

Según datos del Ministerio de Salud el Programa Ampliado de inmunización realizó la vigilancia centinela epidemiológica de diarreas por rotavirus en 7 hospitales del País, para posteriormente implementar la vacuna antirotavirus al esquema nacional de vacunación.

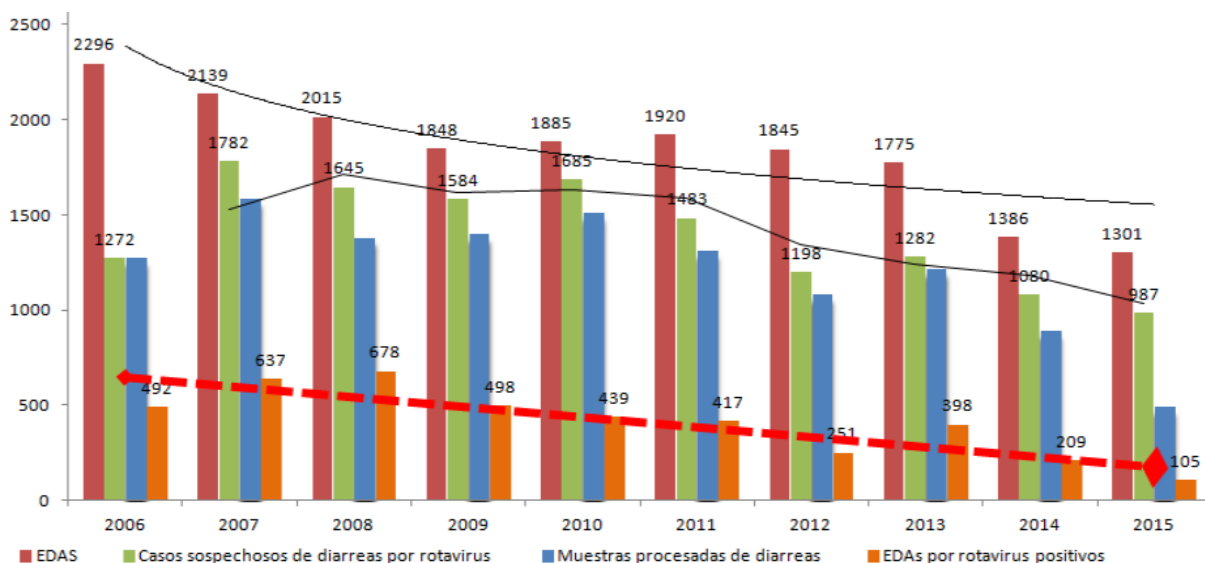
Figura N°2.



Fuente: Ministerio de Salud

La figura N°2 ilustra el porcentaje de casos sospechosos de diarreas que oscila entre el 40% en los primeros años de inicio con la vigilancia, en relación a las diarreas positivas por rotavirus se observa un impacto en la disminución de hospitalizados de diarreas por rotavirus desde la gestión 2008 al 2015.

Figura N°3. Tendencia de las diarreas agudas por ROTAVIRUS en hospitales centinelas según los indicadores de la vigilancia en niños menores de 5 años, Bolivia 2006 – 2015



Fuente: Programa Ampliado de Inmunización, Ministerio de Salud

En la figura N° 3 se ilustra los indicadores de la vigilancia centinela de rotavirus, entre estos indicadores la tendencia a disminuir de las diarreas por rotavirus es muy notable en los últimos años, después de haber introducido la vacuna al esquema nacional de vacunación.

2.2. Justificación

El rotavirus constituye la principal causa de diarrea severa y deshidratación en niños menores de 5 años, provocando 40% de hospitalizaciones y 440.000 muertes al año en niños menores a 5 años en el mundo (Parashar, Gibson, Bresse y Glass, 2006). Según datos reportados por el Instituto de Biología y Biotecnología de la Universidad Mayor de San Andrés, en Bolivia se estima que el rotavirus causa anualmente 47.520 visitas clínicas, 9.484 hospitalizaciones y de 534 a 913 muertes por año en niños menores de 5 años, presentando una elevada morbilidad y mortalidad por rotavirus.

La incidencia de la infección por rotavirus es similar en países en desarrollo y desarrollados, donde la tasa de infección más elevada está entre los 3 y 11 meses de vida en los países desarrollados y durante el segundo año de vida en los países desarrollados. Organización Panamericana de Salud. (2007).

La transmisión de rotavirus se produce de persona-persona o a través del agua y los alimentos contaminados. Sin embargo, se ha evidenciado que otras intervenciones de prevención como la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias no resuelve el problema, debido a que no impactan de manera sustancial en la disminución de las internaciones y muertes por esta causa. Aparentemente, los valores de la incidencia similar que presenta esta enfermedad en países desarrollados o en desarrollo sugiere que esta infección no puede ser controlada únicamente con la mejora de las condiciones. Una vacuna segura y efectiva es la medida de control más adecuada y las poblaciones más vulnerables serán las más beneficiadas.

No existe tratamiento antiviral efectivo para las infecciones gastrointestinales producidas por rotavirus (Centro de Control de Enfermedades, 2015), lo que contribuye a remarcar la importancia de una adecuada prevención primaria a través de la vacunación.

Las nuevas vacunas contra el rotavirus que se han desarrollado en la últimas dos décadas tienen el potencial de reducir aún más el número de muertes en la población infantil (Fundamentos de la introducción de la vacuna contra el rotavirus, 2015). El estudio de la evaluación de efectividad de la vacuna contra rotavirus es muy importante para conocer la estimación de esta potencialidad en la reducción de enfermedad y muertes por rotavirus en Bolivia y permitir valorar la efectividad de la vacunación como herramienta de la política pública sanitaria del país.

En el estudio de evaluación de impacto de costo-efectividad de la introducción masiva de la vacunación contra diarreas por rotavirus (De la Hoz et al 2010), se simuló la introducción de cada una de las dos vacunas disponibles en Latinoamérica, mostraron que la vacunación con la vacuna pentavalente (Rotateq®) evitaría más muertes que con la monovalente (Rotarix®) (354 frente a 322 muertes evitadas), a pesar de esto el costo incremental de añadir la vacuna pentavalente era más alto debido al precio de la vacuna, sin embargo el estudio mostró que la vacunación contra rotavirus protege contra la hospitalización por diarrea por cualquier causa.

Actualmente en Bolivia el precio de la vacuna contra el rotavirus es de \$us 19 por cada niño vacunado respectivamente. Este estudio de investigación pretende y se concentra principalmente en mostrar evidencia de una reducción de las hospitalizaciones por diarrea y severidad de la enfermedad por rotavirus en el escenario del esquema nacional de vacunación. El impacto potencial de este estudio puede ir más allá de la estimación de la efectividad de la vacuna antirotavirus contra hospitalizaciones por diarreas severas. Si se evidencia en el estudio poca efectividad vacunal no refleja un impacto efectivo de la vacunación con la vacuna antirotavirus, se podría repensar en el potencial efecto de la vacuna sobre la carga de la enfermedad de diarreas por rotavirus y el impacto presupuestal de esta intervención.

Además de la magnitud en la significancia en las tomas de decisiones en base a este estudio en nuestro país, puede haber un impacto potencial en países donde aún no se ha introducido la vacuna en esquemas rutinarios y en los que habiéndose introducido realizan o han realizado estudios similares a este.

Desde el punto de vista científico en el período posterior a la introducción de la vacuna antirotavirus al esquema nacional de vacunación, en nuestro país es demostrar con los resultados emitidos si la vacuna antirotavirus es efectiva contra las diarreas severas por rotavirus en cinco hospitales, ubicados en tres ciudades (La Paz, Cochabamba y Santa Cruz) del país en los que registran la mayor carga de morbilidad por rotavirus. Realizar el seguimiento de esta vacuna antirotavirus en entornos reales, particularmente en nuestro país, constituye una alta prioridad, la misma permitirá evaluar los beneficios de la vacunación para la salud en lo referente a la reducción de la carga de morbilidad y mortalidad de la diarrea por rotavirus. El seguimiento de la tendencias a largo plazo de los resultados de salud relacionados con la diarrea y el rotavirus, constituye un método ideal para demostrar los efectos de la vacuna, sin embargo puede plantearse como un reto por la dificultad para interpretar la tendencia, debido a la variación natural que ocurre año tras año en la incidencia de la enfermedad, además tal vez sea necesario lograr un nivel alto de cobertura de vacunación (>95%), antes que el efecto pueda ser visible mediante métodos ambientales y de higiene. La efectividad de la vacuna puede evaluarse mejor mediante métodos epidemiológicos especializados, como por ejemplo los estudios de casos y controles.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Aplicación de las vacunas en el mundo

Debido a la extraordinaria carga mundial del rotavirus, la elaboración y la introducción de vacunas ha sido una alta prioridad para varios organismos internacionales, incluida la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el año 2006, se autorizaron para su uso en muchos países dos nuevas vacunas antirotaviruss: **RotaTeq** (Merck Vaccines, Whitehouse Station, NJ) y **Rotarix** (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica). O'Ryan, 2005 menciona sobre los ensayos clínicos anteriores al registro de cada una de estas vacunas que han demostrado una eficacia alta (85%-98%) contra las diarreas severas por rotavirus e inocuidad con respecto a la invaginación intestinal.

A medida que se introducen nuevas vacunas en los programas de vacunación, el seguimiento de su efecto constituye una alta prioridad, la pregunta clave es: ¿Cuál es el desempeño de estas vacunas en el uso rutinario y será equivalente al observado en los ensayos anteriores al presente estudio? La experiencia con otras vacunas antirotavirus y otras vacunas orales, por ejemplo, la vacuna contra la poliomielitis, sugiere que muchos factores, como la interferencia por anticuerpos maternos, la lactancia materna, la administración concomitante de vacuna oral contra poliomielitis (VOP), las infecciones intestinales víricas y bacterianas prevalentes y la malnutrición; posiblemente podrían perjudicar la efectividad de esta vacuna en los niños de países en vías de desarrollo.

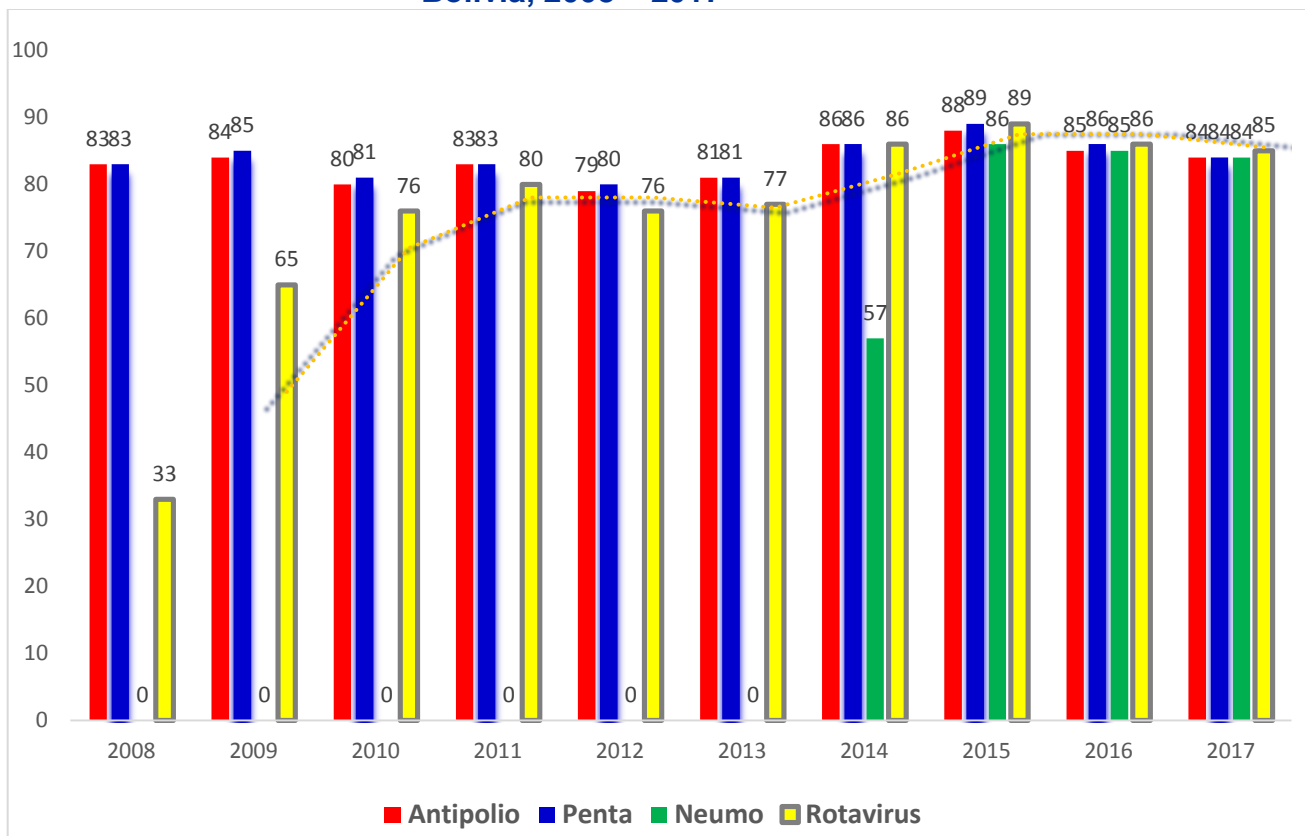
Además, es posible que estas vacunas no protejan completamente contra todas las cepas del rotavirus, y la efectividad podría variar en zonas donde la prevalencia de las cepas es diferente de la observada en los lugares donde se han realizado los ensayos clínicos.

3.2. Estrategias en salud de Bolivia para evaluar los factores que influyen en la efectividad de las vacunas antirotavíricas en menores de 5 años

La primera estrategia establecida por el Ministerio de Salud es desde el primero de octubre del 2005, fue el establecimiento de la vigilancia centinela del rotavirus, en niños hospitalizados menores de cinco años de edad, siguiendo y enmarcado en un protocolo de vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus de la Organización Panamericana de la Salud.

Como **segunda estrategia** el 1ro de agosto del 2008, el Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia introdujo al esquema nacional la vacuna antirotavirus (Rotarix), de Glaxo Smith Kline®) cepa monovalente G1, la cepa circulante más común de rotavirus humano; el PAI ha aceptado el reto nacional e internacional de introducir una vacuna contra rotavirus en su esquema nacional de vacunación. Esta misma vacuna ha sido introducida en varios países (Brasil, México, Panamá, Paraguay, Venezuela, Estados Unidos, etc.) y la vacuna antirotavirus Rotateq de Merck, se está utilizando en Nicaragua (Reunión Nuevas Vacunas San José, Costa Rica, agosto 2007).

**Figura N° 4. Evolución de coberturas de vacunación: pentavalente, Antipolio, Antirotavirus y antineumococo, en niños menores de 1 año de edad
Bolivia, 2008 – 2017***



Fuente: Programa Ampliado de Inmunización – Ministerio de Salud

Desde la gestión 2008 la cobertura de la vacuna antirotavirus (figura N°4) fue ascendiendo hasta llegar a un 85% en la gestión 2017, simultáneamente con las demás vacunas que se aplican a niños menores de 1 año de edad. El esquema de vacunación contra el rotavirus está normado por el PAI Bolivia, establecido por dos dosis vía oral, que es el recomendado por el Comité Nacional de Inmunización (CNI), Grupo Técnico Asesor (TAG) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), administrando la primera dosis a los 2 meses de edad y una segunda dosis a los 4 meses de edad, conjuntamente con la vacuna Antipoliomielítica, pentavalente y antineumocócica.

La tercera estrategia está relacionada con la atención integral de las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI) a través de la promoción del lavado de manos, tratamiento del agua para beber y la higiene en la preparación de alimentos, no se describen en este estudio, pero fueron factores coadyuvantes en la disminución de las enfermedades diarreicas agudas.

3.3. Características epidemiológicas del rotavirus

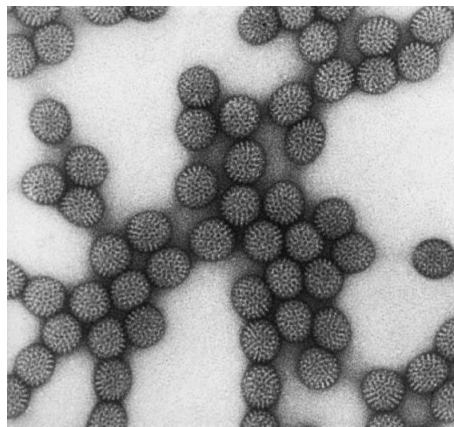
El rotavirus tiene una apariencia característica parecido a una rueda, cuando es visualizado mediante microscopio electrónico (figura N°7), el nombre rotavirus es derivado de la palabra en latín “rota”, significando rueda. Los rotavirus son virus no envueltos, de doble cáscara, el genoma está compuesto de 11 segmentos de RNA de doble-hebra, que codifican por seis proteínas estructurales y cinco no estructurales.

El género rotavirus pertenece a la familia *Reoviridae*, es un virus ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena, en 11 segmentos. Se han identificado siete grupos principales de rotavirus, denominados de la **A** a la **G**. Sin embargo, solo los grupos A, B y C infectan a los seres humanos, siendo el grupo A el más importante. La partícula viral está compuesta de tres capas proteicas concéntricas alrededor del genoma y tiene forma de rueda (Figuras 5, 6 y 7) la capa proteica más externa de la partícula del virus está compuesta por dos proteínas virales superficiales: VP4 y VP7. La clasificación de rotavirus de acuerdo con el serotipo está basada en especificaciones antigénicas de estas dos proteínas, tanto la proteína VP7, llamada de tipo G por ser una glicoproteína, como la VP4, llamada de tipo P por ser sensible a la protease, las mismas inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y están involucradas con la inmunidad protectora. Existen 15 serotipos G y 14 serotipos P. Para los serotipos G se observa una perfecta correlación entre serotipo y genotipo, sin embargo, para el serotipo P no se observa esa correlación por

ejemplo P[4]. Los genes que codifican los antígenos G y P se agregan independientemente, lo que permite observar varias combinaciones de G y P.

Al presente, se han reportado 23 tipos G y 32 tipos P en mamíferos y aves, de los cuales 12 tipos G y 15 tipos P son humanos denominados los números en corchetes. Esta clasificación permite distinguir las cepas de rotavirus de acuerdo a la combinación de los tipos G y P, siendo las siguientes combinaciones las más frecuentes: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. Sin embargo, publicaciones recientes indican la aparición de cepas emergentes, como G5, G8 y G12 con distintas combinaciones P que indican que los rotavirus expresan una gran variabilidad genética que podría tener importancia en el impacto de las vacunas. Al mismo tiempo, la prevalencia de los distintos genotipos varía en el tiempo y geográficamente, hecho que complica aún más la situación.

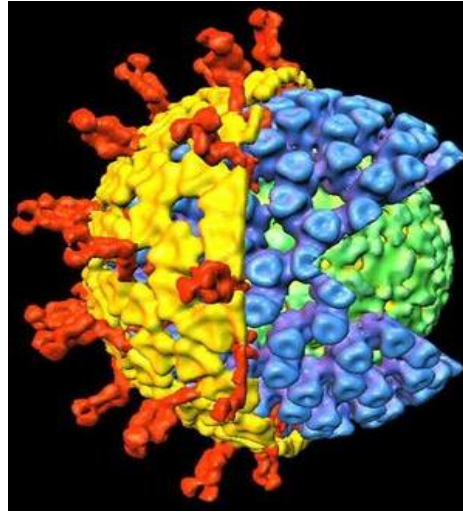
Figura N° 5. Estructura del rotavirus



Fuente: CDC/Dr. Erskine Palmer

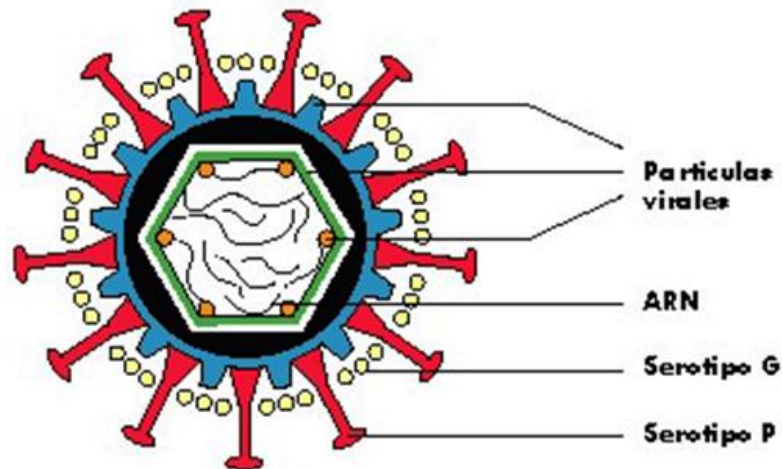
En la figura N°5 se observa una microfotografía de transmisión de electrones de partículas intactas de rotavirus, con doble cubierta Halo distintivo de capsómeros irradiantes.

Figura N°6. Rotavirus en microscopia electrónica



Fuente: Dr. B.V.V. Prasad, del Baylos College of Medicine en Houston, Texas

Figura N°7. Representación esquemática del rotavirus



Fuente: Adaptado por: Platkin, Orestein eds. Vaccines. 4 th ed. 2004: 1327-1345. Bloom, Lambert eds. The Vaccine Book. 2003: 225-243. Fischer TK, Gentsch. Rev. Med. Virol. 2004; 14:71-82.

En los rotavirus cuatro cepas predominan en todo el mundo, incluyendo Latinoamérica: G1P[8], responsable por la mayoría de las infecciones; G2P[4], G3P[8], y G4P[8]. Además de estas cuatro, se ha descrito otras con el genotipo

G5, G8 y G9. El genotipo G9 podrá ser considerado el quinto genotipo de importancia mundial.

3.4. Características clínicas del rotavirus

El rotavirus es la causa más común de diarrea severa en niños. La enfermedad está caracterizada por vómito y diarrea acuosa entre tres a ocho días, con bastante frecuencia acompañada de fiebre y dolor abdominal, el virus es estable en el medio ambiente y el período de incubación del rotavirus, en general es de 24-48 horas.

En general, los niños infectados por rotavirus durante los tres primeros meses de edad son asintomáticos, mientras que los que se infectan por primera vez después de esa edad en su mayoría presentan síntomas. La explicación de este hallazgo no está del todo clara, pero parece estar vinculada a la presencia de anticuerpos maternos. La principal complicación de la enfermedad por rotavirus es la deshidratación severa que puede llevar al shock y a la muerte.

3.5. Inmunidad

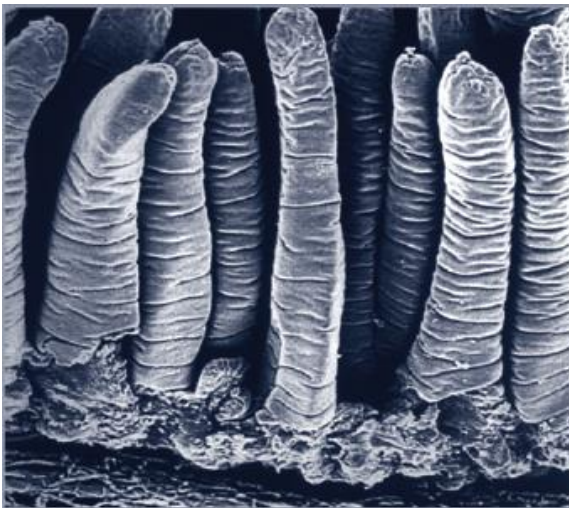
La inmunidad después de la infección es incompleta, pero infecciones posteriores tienden a ser menos severas que la infección original. Una primera infección induce una respuesta inmune local y sistémica al serotipo causal (inmunidad homotípica) y a un alto porcentaje de otros serotipos (inmunidad heterotípica). Por eso, después de la primera infección, 88% de los niños están protegidos contra una infección grave. Tras la segunda infección, 100% han desarrollado inmunidad contra infecciones graves y la mayoría de ellos contra cualquier enfermedad por rotavirus. Por este motivo, la incidencia de la enfermedad sintomática disminuye rápidamente después de los 24 meses de

edad, y las infecciones repetidas pueden ser asintomáticas o acompañarse de sintomatología leve.

3.6. Patogénesis

Los rotavirus tienen la capacidad de adherirse al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal. El principal sitio de replicación del rotavirus son los enterocitos maduros sobre las vellosidades del intestino delgado alto, pero también se disemina hasta el íleo. Las lesiones en la mucosa se producen como resultado de la destrucción selectiva de las puntas de las vellosidades del intestino como se presenta en la figura 8.

Figura N°8. Vellosidades intestinales normales y alteradas por acción del rotavirus



Normal



Anormal

Fuente: Cortesía del Dr. Graham Hall, Berkshire, UK para Zuckerman et al, eds. Principles and Practice of Clinical Virology, 2nd ed. London: John Wiley & Sons; 1990:182. Reproducido con permiso.

Por esta razón de las vellosidades intestinales, el mecanismo principal de inducción de la diarrea debido a la infección por rotavirus es la disminución de la absorción de sal, glucosa y agua, como resultado del daño intestinal, y el

reemplazo de células epiteliales de absorción por células como resultado del daño intestinal, y el reemplazo de células epiteliales de absorción por células secretoras de las criptas vellosas. La duración de los síntomas será proporcional a la severidad de las lesiones.

3.7. Diagnóstico diferencial del rotavirus

Los síntomas suelen ser semejantes a otros agentes infecciosos que causan diarrea acuosa en infantes, tales como: Adenovirus entérico, Astrovirus, Calicivirus, Shigella, Salmonelosis, Echerichia coli enterotoxigenica, Vibrio cholerae, Campilobacter jejuni, Staphylococcus aureus y hongos, como la Isospora belli, que son más comunes en inmunodeprimidos. Los parásitos más frecuentes que causan diarrea son Giardia lamblia, Entamoeba histolytica y Cryptosporidium.

3.8. Tratamiento

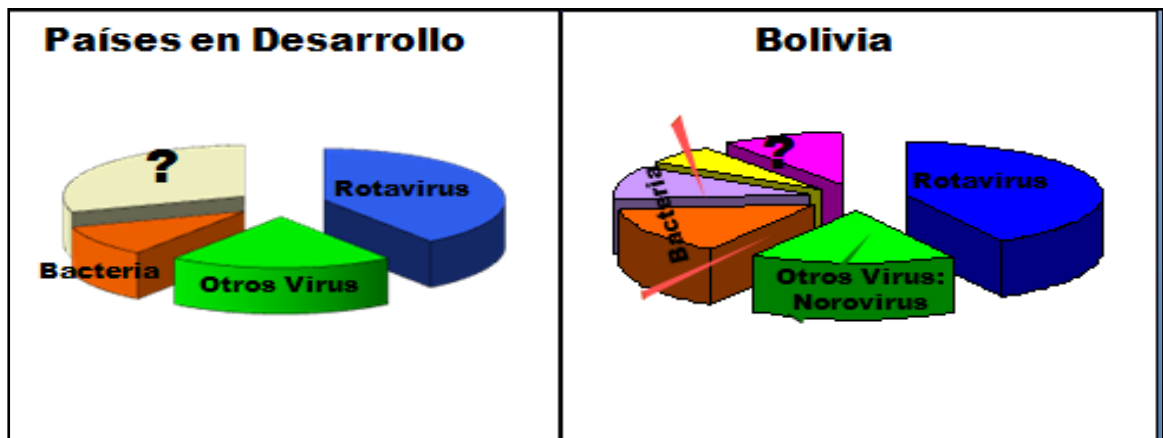
El tratamiento consiste en reponer los líquidos perdidos. Cuando el vómito y la diarrea son graves es necesaria una terapia de rehidratación oral y, en los casos más severos, puede ser necesaria la rehidratación venosa. El uso de antibióticos es inapropiado. El primer paso es establecer el grado de deshidratación a partir de los signos presentes, para elegir el tratamiento más apropiado según reglas, planes de prevención y manejo de diarreas (Plan A, Plan B y Plan C).

3.9. Distribución geográfica del rotavirus de acuerdo a su genotipo

La distribución geográfica (figura 9) de este virus es universal, la incidencia de diarrea por rotavirus es similar en los países desarrollados y en países en vías de desarrollo como Bolivia, antes de la introducción de la vacuna al esquema

nacional, donde aproximadamente un tercio de las gastroenteritis severas son atribuibles al rotavirus. Las mejoras ambientales de la calidad del agua o de los alimentos tienen pocas probabilidades de cambiar la incidencia de la infección por rotavirus.

Figura N°9. Distribución geográfica del rotavirus en países en desarrollo en relación a Bolivia 2007



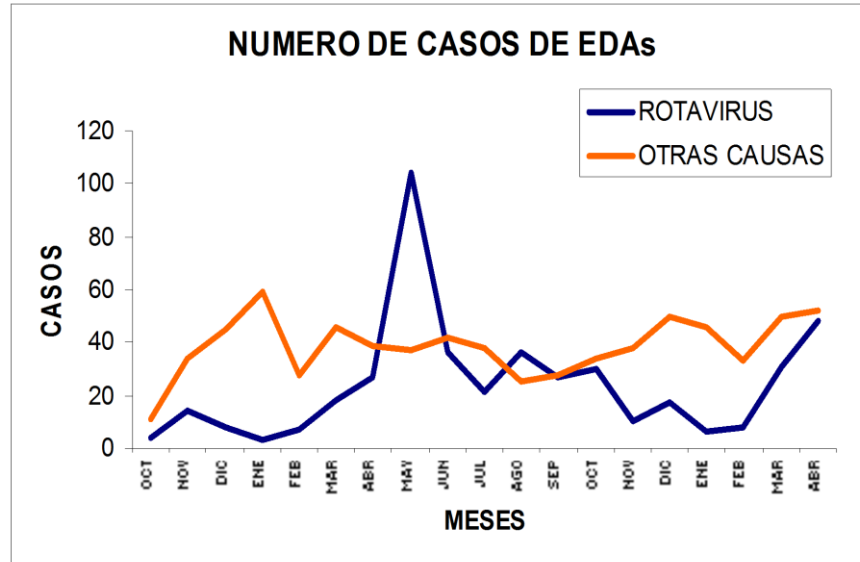
Fuente: Instituto de Biología Molecular y Biotecnología IBMB – UMSA (2006)

3.10. Estacionalidad de la enfermedad por rotavirus

En países de clima templado las infecciones predominan en invierno, mientras que en los países tropicales los casos suelen ocurrir durante todo el año, aunque pueden registrarse picos más altos en invierno. Por lo tanto, un niño que nazca en un país de clima templado, después de la estación de invierno, no estará expuesto al virus hasta el siguiente año.

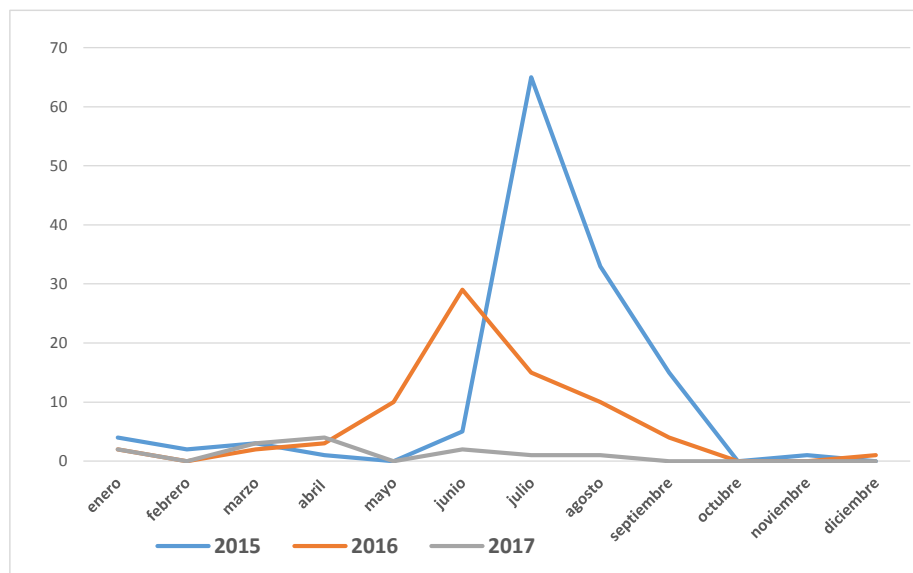
En Bolivia según los datos reportados de la vigilancia centinela de rotavirus del Ministerio de Salud en coordinación del Instituto de Biología Molecular y Biotecnología de la UMSA (figura N°10) se registran los picos más elevados de rotavirus en los meses de marzo a julio en las gestiones 2006 – 2009 y una estacionalidad variada en las gestiones 2015 al 2017 como se presenta en la figura 10.

Figura°10. Estacionalidad del rotavirus en niños menores de 5 años de edad, Instituto de Biología Molecular y Biotecnología de la UMSA, Gestiones 2005-2007



Fuente: Instituto de Biología Molecular y Biotecnología – UMSA

Figura N°11. Estacionalidad del rotavirus en niños menores de 5 años de edad de la vigilancia centinela de rotavirus, gestiones 2015 al 2017*



Fuente: Ministerio de Salud – Programa Ampliado de Inmunización

*Información hasta agosto 2017

3.11. Carga de la enfermedad

De acuerdo con Parashar et al., (2003) entre 1986 y 2000 el rotavirus causó anualmente en todo el mundo 111 millones de episodios de diarrea infantil que requerían solo cuidados en el hogar, 25 millones de consultas, dos millones de hospitalizaciones y un promedio de 440 mil muertes. Es decir que, a los cinco años de edad, casi todos los niños habían experimentado un episodio de diarrea por rotavirus; uno de cada cinco niños necesitó una consulta médica, uno de cada 65 de ellos requirió hospitalizarse y aproximadamente uno de cada 293 murió.

En Bolivia el Instituto de Biología Molecular y Biotecnología de la UMSA realizó el estudio de investigación antes de la introducción de la vacuna contra rotavirus, para conocer la carga de enfermedad de rotavirus, la misma reportó los siguientes datos; 47.570 consultas de diarreas en establecimientos de salud, 9484 hospitalizaciones por diarrea y entre 534 a 913 muertes por año, es decir uno de cada cinco niños acude a un establecimiento de salud a consulta ambulatoria por diarrea, uno de cada 26 niños se hospitaliza por diarrea y uno entre 277 a 476 muere por rotavirus.

Figura 12. Estimación de la carga de enfermedad por rotavirus en el mundo y Bolivia



Fuente: Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.*2003;9(5):565-72. - Universidad Mayor de San Andrés - Instituto de Biología y Biotecnología molecular (IBMB).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los países de ingresos altos, como los Estados Unidos, las vacunas de rotavirus han demostrado una efectividad del 70 - 92% Glass R, Parashar UD, Bresee J, et al., (2004), para prevenir la hospitalización por gastroenteritis aguda (GEA). Sin embargo, en los países de ingresos bajos y medios, es probable que se tenga el mayor beneficio de la vacuna debido a la alta carga de morbilidad, la efectividad de la vacuna (EV) antirotavirus es más modesto, según reportes demostraron que la efectividad es de 49% en Nicaragua, 76% en El Salvador y el 66% en Guatemala en niños <5 años de edad, BMJ (2010); 341:c2825. A pesar de que varios países de América Latina con datos de efectividad vacunal inferiores, tales como Honduras, Bolivia, El Salvador y Venezuela, han documentado reducciones sustanciales en las admisiones hospitalarias del 20 al 64% y reducciones asociadas a la edad con referente a la mortalidad del 5 al 16% en niños <5 años después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus (Pérez SI, 2011).

La efectividad y el impacto de la vacuna contra el rotavirus ha sido bien documentado, sobre todo en niños <1 año de edad. Sin embargo, la duración de la protección de las vacunas contra el rotavirus en edades más avanzadas no se ha investigado muy a fondo.

Experiencias previas con otras vacunas, como la vacuna contra la poliomielitis indican que factores como la lactancia materna, infecciones intestinales y malnutrición, pueden incidir negativamente en la efectividad de la vacuna, en países con bajos ingresos. Igualmente, las vacunas actualmente licenciadas contra rotavirus no protegen con la misma efectividad contra todas las cepas del virus, O’Ryan M L, et al., (1997).

En Bolivia, según el Instituto de Biología molecular y biotecnología de la UMSA, describe un patrón epidemiológico que reporta una prevalencia del genotipo G1P[8], antes de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en el país. Dada la variabilidad en la frecuencia del genotipo G1P[8] en varias regiones del país, el efecto de la vacuna antirotavirus post-introducción al esquema nacional, estaba aún desconocida.

Según reportes del Sistema Nacional de Información en Salud y Vigilancia Epidemiológica (SNIS-VE) del Ministerio de Salud, las coberturas de vacunación con antirotavirus a nivel nacional están en un 85% (figura 4) y no se encuentra en el rango esperado de un $\geq 95\%$, lo que queda por hacer es recomendar al programa de Inmunización del Ministerio de Salud de Bolivia mejorar esas coberturas de vacunación. Sin embargo, este estudio pretende monitorizar la efectividad de la vacuna contra las diarreas por rotavirus como una prioridad, ya que en diferentes países donde contienen en sus esquemas de vacunación la vacuna antirotavirus, pretenden evaluar la vacuna en condiciones reales o bien realizaron evaluaciones de la efectividad de la vacuna (EV) y su rendimiento se centra en la valoración del impacto que ésta tiene sobre la diarrea severa y su letalidad.

Bolivia, un país de ingreso medio-bajo, introdujo la vacuna contra el rotavirus monovalente en el calendario de vacunación infantil en agosto de 2008. El objetivo de esta evaluación es determinar si la efectividad de la vacuna monovalente contra el rotavirus se sustenta en el tiempo (después del primer año de edad) frente a una gama de genotipos circulantes.

Con todo esto se tiene un escenario con muchas variables que podrían afectar la efectividad de la vacuna, entre ellos también las coberturas de vacunación que se tiene en el país, las mismas son relativamente buenas (figura 4), estas coberturas son variables de acuerdo a las regiones del país.

Esencialmente, la efectividad de la vacuna es una vista de "mundo real" de cómo una vacuna reduce la enfermedad en una población. Esta vacuna antirotavirus demostró su eficacia en ensayos clínicos (condiciones ideales). Sin embargo, la efectividad es proporcional a la potencia de la vacuna de un programa de vacunación en "condiciones de campo". Por lo que es importante evaluar la efectividad de la vacuna antirotavirus en cinco hospitales del país, esto con la finalidad de recomendar a las autoridades nacionales y departamentales sobre una posible tomar de decisiones con referente al esquema nacional de vacuna antirotavirus de Bolivia.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad de la vacuna antirotavirus contra gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 5 años de edad, en cinco hospitales de las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, en la gestión 2013 y 2014?

Entiéndase “efectividad” como la capacidad de evitar por lo menos un evento de enfermedad diarreica aguda positivo para rotavirus, luego de la aplicación de la vacuna.

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para el presente estudio de investigación se ha realizado la revisión bibliográfica y la búsqueda de artículos publicados recogidos por las bases de datos como MedLINE, Artemisa, EMBASE Cochrane, SciELO, Lilacs, Hinari y guías de práctica clínica (GPC) disponibles en internet. En los diferentes estudios se hallaron diferentes conclusiones y en algunos estudios se identificaron posibles factores de confusión y se atribuyeron riesgos de sesgos.

Se revisó una publicación de Guevara J, López O, González G (2008), sobre la evaluación de la introducción de la vacunación infantil contra el rotavirus en Panamá y la tasa de hospitalización por gastroenteritis en niños menores de 5 años, el estudio era de un diseño observacional de corte transversal en dos períodos: del 1 de enero al 31 de agosto de 2005 (antes de la introducción de la vacunación contra el rotavirus) y del 1 de enero al 31 de agosto de 2007 (un año después de la introducción). Se estudiaron todos los niños y niñas entre 2 meses y 5 años de edad hospitalizados con diagnóstico de gastroenteritis aguda grave en la sala de corta estancia de gastroenteritis del Hospital del Niño, en Ciudad de Panamá. Una vez realizado el análisis correspondiente de este estudio con las variables utilizadas, cálculos estadísticos realizados y los resultados emitidos, dan cuenta que en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los dos períodos de estudio en cuanto al número de complicaciones ($P = 0,92$) y defunciones ($P = 1,00$). Hubo más episodios de gastroenteritis aguda grave después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus humano que en el período previo, pero esta diferencia también no fue estadísticamente significativa ($RR = 1,12$; $IC\ 95\%:0,87$ a $1,44$; $P = 0,39$). En conclusión, no se encontraron diferencias significativas en relación al tiempo de hospitalización por grupos de edad en los periodos analizados, no se observaron cambios significativos en la morbi-mortalidad y el uso de antibióticos

en el tratamiento de la gastroenteritis aguda grave después de la introducción de la vacuna.

Se ha revisado un estudio de casos y controles sobre efectividad de la vacuna contra rotavirus realizado en San Salvador en el periodo de enero 2007 a junio de 2009, con la utilización de escala de Vesikari para evaluación de severidad de la enfermedad. De 323 casos y 969 controles, con las 2 dosis de vacuna antirotavirus tiene una efectividad de un 76% (IC 95%, 64-84%) y según la escala de Vesikari la efectividad es de 73% (IC 95% 56-84) y se identificó el genotipo G1P[8] en el 92% de las muestras. En conclusión, existe una alta efectividad de la vacuna monovalente de rotavirus con una disminución de hospitalización de casos severos en niños menores de dos años, no se registró muertes asociados a rotavirus después de concluido el estudio y esta investigación pone bastante énfasis en que se continúe evaluando el impacto en la epidemiología del rotavirus después de la vacunación, especialmente entre los niños de más edad que merecen atención en el futuro, BMJ (2010); 341:c2825.

Según expertos Aizpurua y García (2010) En México se realizó la introducción de la vacuna contra el rotavirus el año 2007, después de la introducción de esta vacuna, hubo una significativa reducción en el número de hospitalizaciones por rotavirus, además que para la gestión 2008 hubo una reducción absoluta de muertes en un 6% por 100.000, respecto a los años previos a la vacunación. En conclusión, se identificó que la vacuna que está utilizando este país de México contra el rotavirus está siendo efectiva y de gran beneficio para la población infantil, disminuyendo la morbilidad y mortalidad de diarreas causadas por el rotavirus.

Según el estudio de investigación de Santa Cruz & Álvarez (2010), en Estados Unidos (EEUU), se realizó en 18 Estados un estudio observacional de tipo

analítico, con el objetivo de comparar entre las Gastroenteritis aguda de cualquier etiología y la gastroenteritis aguda por rotavirus en las gestiones 2000 a 2006 (antes de la introducción de la vacuna) y 2007 – 2008 (después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus), antes mencionar que en los EE.UU se está utilizando la vacuna Antirotavírica pentavalente (rotateq), y el este estudio permitió revelar que existe una asociación drástica en la disminución de hospitalizaciones por gastroenteritis agudas en niños menores de 5 años y durante la temporada del rotavirus

Se revisó otro estudio de casos y controles según BMJ (2012); 345:c4752 con el objetivo de evaluar la efectividad de la vacuna antirotavírica en niños más pequeños realizado en Bélgica, de febrero 2008 a junio 2010. Los participantes eran los casos: 215 niños ingresados en el hospital con gastroenteritis por rotavirus y controles: 276 niños pareados por edad y hospital. Todos los niños eran de edad elegible para que hayan recibido la vacuna contra rotavirus. En los resultados se evidenció que 99 niños (48%) ingresados con gastroenteritis por rotavirus y 244 (91%) controles habían recibido por lo menos una dosis de la vacuna contra el rotavirus ($P < 0,001$). La efectividad de dos dosis de la vacuna contra el rotavirus monovalente fue de 90% (intervalo de confianza del 95 %: 81% a 95%) en general, el 91% (75% a 97%) en los niños de 3-11 meses, y 90% (76% a 96%) en la edad ≥ 12 meses. Asimismo se demostró con el estudio que el genotipo G2P[4] representó el 52% de los casos confirmados por rotavirus con los controles pareados. Eficacia de la vacuna fue de 85% (64% a 94%) contra G2P[4] y el 95% (78% a 99%) contra G1P[8], en el 25% de los casos confirmados de rotavirus, se constató la co-infección por adenovirus, astrovirus y/o norovirus, la efectividad de la vacuna contra los casos coinfectados fue de 86% (52% a 96%). La efectividad de por lo menos una dosis de la vacuna contra el rotavirus fue de 91% (82% a 95%), concluyendo de esta manera que la vacuna contra el rotavirus es efectiva en la prevención de

ingresos hospitalarios de gastroenteritis por rotavirus en los niños pequeños de Bélgica, a pesar de la elevada prevalencia de G2P[4] y la co-infección viral.

Según Lucero, Mamani, Cortés, Peña, Vergara, O'Ryan (2012), en un estudio de investigación revelan que Chile aún no cuenta con la vacuna antirotavirus en el esquema nacional de vacunación, sin embargo, se administra la vacuna antirotavirus solamente de forma privada, asimismo el estudio menciona que en Chile se están haciendo varias investigaciones para una pronta introducción de la vacuna contra el rotavirus. Principalmente el estudio menciona que en las gestiones 2009 y 2010, se realizaron estudios sobre los genotipos circulantes en niños hospitalizados menores de cinco años, de dos hospitales y en dos Ciudades (Santiago y Valparaíso), de las cuales los resultados en ambas ciudades son que el rotavirus causó un tercio (31%) de las gastroenteritis en este grupo, afectando especialmente al grupo de edad de 7 a 24 meses de edad. Finalmente el estudio mostró una prevalencia del genotipo G9P[8], una de las variantes contra las cuales las vacunas antirotavirus han demostrado alta eficacia. El país de Chile seguirá continuando con la vigilancia para conocer el impacto de la enfermedad y diversidad de variantes de genotipos antes de la incorporación de una vacuna anti-rotavirus.

Se revisó un estudio de gran importancia, realizada en Japón sobre la epidemiología y caracterización molecular del rotavirus en niños pediátricos y en 5 áreas geográficas (Hokkaido, Saga, Tokyo, Osaka, y Kyoto) de Julio 2009 a junio 2011, de las cuales se menciona que la prevalencia de rotavirus es en niños menores de 12 a 23 meses. El genotipo más prevalente es G3P[8] (54.5%), seguido por G1P[8] (29.1%), G9P[8] (9.1%), G3P[4] (3.0%), G2P[4] (2.5%), G1P[4] (1.2%), y G4P[8] (0.6%), llegando a una conclusión que el rotavirus está en una continua mutación genética determinando que el genotipo G3 está emergiendo reemplazando al G1 que anteriormente estaba en una primera posición (16). Según investigadores: Thongprachum A, Chan-It W,

Khamrin P, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Mizuguchi M, Maneekarn N, Hayakawa S & Ushijima H, (2012).

En general, los progresos en salud explican la disminución global de la mortalidad por diarrea durante las 2 últimas décadas, no obstante, la diarrea severa por rotavirus ha aumentado. Esto se interpreta porque las mejoras en la higiene y salubridad tienen mayor impacto en las diarreas causadas por bacterias y parásitos, mientras que no existen medidas de este tipo que afecten a los rotavirus. Por ejemplo, según estudio de Pérez (2012) la frecuencia de rotavirus en los hospitales de países más desarrollados, como Argentina y Chile, es más alta que en países menos desarrollados, como Venezuela, porque en estos últimos las diarreas bacterianas todavía ocupan un lugar muy importante. Por esta razón, las vacunas constituyen la mejor estrategia para controlar este virus.

7. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa: La vacuna antirotavirus es un factor protector para gastroenteritis por rotavirus en niños menores de cinco años de edad, en cinco hospitales pediátricos ubicados en las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz en la gestión 2013-2014.

Hipótesis Nula: La vacuna antirotavirus no es un factor protector para gastroenteritis por rotavirus en niños menores de cinco años de edad, en cinco hospitales pediátricos ubicados en las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz en la gestión 2013-2014.

8. OBJETIVOS

8.1. General

Evaluar la efectividad de la vacuna antirotavirus monovalente contra la gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 5 años de edad, en cinco hospitales de las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, en las gestiones 2013 y 2014.

8.2. Específicos

- Estimar la magnitud de protección de la vacuna antirotavirus con una y con dos dosis según el esquema nacional de vacunación.
- Determinar si la edad de administración de la vacuna fuera de Tiempo, es un factor contundente en el efecto de la vacuna antirotavirus.
- Identificar la asociación de la vacuna antirotavirus contra las gastroenteritis por rotavirus, según la interacción posible con la vacuna antipolio, vacuna pentavalente el estado socioeconómico y el grado de instrucción.
- Identificar la asociación de la vacuna antirotavirus contra las gastroenteritis por rotavirus, según la interacción posible de la lactancia materna exclusiva.
- Identificar el genotipaje de las muestras según la efectividad de la vacuna.

9. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio observacional, analítico de casos y controles.

9.1. Lugar de intervenciones

Se realizó el estudio desde el mes de abril de 2013 hasta el mes de agosto de 2014, en cinco hospitales de Bolivia ubicados en las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz.

La información se recolectó en los siguientes hospitales:

- Hospital Boliviano Holandés – El Alto
- Hospital Materno Infantil Los Andes – El Alto
- Hospital de niños Dr. Ovidio Aliaga – La Paz
- Hospital Pediátrico Albina Patiño – Cochabamba
- Hospital Mario Ortiz Suarez - Santa Cruz

Todos los participantes del estudio fueron hospitalizados por diarrea aguda, asimismo se reclutaron a los participantes al inicio del estudio hasta confirmar el diagnóstico por laboratorio.

“En cada hospital, se identificó a los niños y niñas elegibles con enfermedad diarreica aguda para participar del estudio”.

En esta investigación se consideró **vacunado**, todo niño que haya recibido al menos una dosis de vacuna antirotavirus, 14 días o más, antes del inicio de la enfermedad diarreica aguda.

9.2. Mediciones

El instrumento de recolección de los datos fue una encuesta validada en un estudio piloto aplicada por encuestadores instruidos para garantizar la validez de la información.

9.2.1. Escalas existentes para describir diarreas severas

Dos escalas se utilizan actualmente para describir pacientes con diarrea severa, la escala de Vesikari y la escala de Clarck. A pesar que estas dos escalas han sido utilizadas ampliamente por los clínicos, y en la evaluación de la eficacia de las dos vacunas actuales contra rotavirus, no hay evidencia que las construcciones de las mismas hayan seguido el rigor metodológico que exige la construcción de una escala. Como se muestra en el anexo 2.

Escala de Vesikari: Esta escala fue propuesta por Ruuska y Vesikari en 1990 mediante un método de consenso para describir la severidad de la diarrea en una población finlandesa.

Escala de Clark: Esta escala fue propuesta en 1988 por Clark et al. en el contexto de un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego que estimo el efecto de una vacuna contra el rotavirus. Esta fue utilizada por Duffy et al (1986) y posteriormente modificada como se le conoce actualmente por Clark et al.(1988).

9.2.2. Operacionalización de variables

| OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | | | | | |
|--|---|------------------------|---------|---|----------------------------------|
| a) Variable de Respuesta | | | | | |
| VARIABLE | DEFINICION OPERATIVA | TIPO DE VARIABLE | ESCALA | INDICADOR | FUENTE DE VERIFICACION |
| Enfermedad Diarreica aguda (EDA) por rotavirus | Aumento brusco en el número de las deposiciones, y aumento en el volumen usual o un cambio en la consistencia de las mismas. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Sí: Si presentan EDA por rotavirus, con diagnóstico ELISA (positivo). No: No presentan EDA por rotavirus, ELISA (negativo) | Encuesta Historia Clínica |
| b) Variables de exposición | | | | | |
| VARIABLE | DEFINICION OPERATIVA | TIPO DE VARIABLE | ESCALA | INDICADOR | FUENTE DE VERIFICACION |
| Vacuna antirotavirus | Vacuna oral indicada para la prevención de gastroenteritis por rotavirus en los lactantes y los niños de 2 y 4 meses de edad. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | 0 dosis=Sí, (0) No, (1) 1 dosis=Sí, (0) No, (1) 2 dosis=Sí, (0) No, (1) | Encuesta Carnet de vacunación |
| c) Variables de control | | | | | |
| VARIABLE | DEFINICION OPERATIVA | TIPO DE VARIABLE | ESCALA | INDICADOR | FUENTE DE VERIFICACION |
| Edad | Fecha de nacimiento | Cuantitativa | | Meses cumplidos | Encuesta Carnet de vacunación |
| Sexo | Caracteres sexuales primarios | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Femenino (0) Masculino (1) | Encuesta |

| | | | | | |
|--------------------------|---|------------------------|---------|--|----------------------------------|
| Estado civil de la madre | Casada Soltera Separada En unión libre Viuda | Cualitativa | Nominal | Casada=(1) Soltera=(2) Separada=(3) En unión libre = (4) Viuda = (5) | Encuesta |
| Vacuna BCG | Protege contra las forma graves de tuberculosis:Miliar y Meningea | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Dosis única= Si, (1) No, (0) | Encuesta Carnet de vacunación |
| Vacuna antipolio | La vacuna protege contra la poliomielitis, una enfermedad grave que conlleva a una parálisis flácida aguda. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | 0 dosis=Sí, (0) No, (1) 1 dosis=Sí, (0) No, (1) 2 dosis=Sí, (0) No, (1) 3 dosis= Sí, (0) No, (1) | Encuesta Carnet de vacunación |
| Vacuna pentavalente | La vacuna protege contra cinco enfermedades: difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B e infecciones producidas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | 0 dosis=Sí, (0) No, (1) 1 dosis=Sí, (0) No, (1) 2 dosis=Sí, (0) No, (1) 3 dosis= Sí, (0) No, (1) | Encuesta Carnet de vacunación |
| Lactancia maternal | La leche materna fomenta el desarrollo sensorial y cognitivo, protege al niño de las enfermedades infecciosas y las enfermedades crónicas. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Si, Recibió Lactancia materna (1) No, Recibió Lactancia materna (0) meses le dio pecho (\leq 6 meses) | Encuesta |

| | | | | | |
|-----------------------|--|------------------------|---------|--|----------|
| Estado Socioeconómico | Es una medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus ingresos, educación, y empleo | Cualitativa Dicotómica | Ordinal | A) Grado de Instrucción Si, educación escolarizada madre (0) No, educación escolarizada madre (1) 1= Ninguna, 2= Primaria, 3= Secundaria 4= Universitaria. | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | B) Ingreso económico = Sueldo Si (0) No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | C) Casa propia Si (0) No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | D) Agua potable Si(0) No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | E) Alcantarillado Si (0)No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | F) Auto Si (0) No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | G) Radio Si (0) No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | H) Televisión Si (0)No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | I) Motocicleta Si (0)No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | J) Teléfono Si (0)No (1) | Encuesta |

| | | | | | |
|--|---|--------------|---------|--|----------|
| | | Cualitativa | Nominal | K)Computadora Si (0)No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | L)Celular Si (0)No (1) | Encuesta |
| | | Cualitativa | Nominal | M)Bicicleta Si (0)No (1) | Encuesta |
| Escala de Vesikari (grado de deshidratación) | Describe pacientes con diarrea severa, son escalas ampliamente utilizadas por los clínicos: | Cuantitativa | Ordinal | Puntuación de Vesikari: Leve: 0-8 puntos Moderada 9-14 puntos Severa \geq 15 puntos Puntuación > a 9 es mayor a posibilidad de rotavirus | Encuesta |

9.3. Unidad de observación

Los pacientes que constituyen el estudio de investigación fueron niños nacidos a partir de 1ro junio de 2008 que padecen diarrea aguda por rotavirus, identificado en los cinco hospitales de Bolivia.

9.4. Marco Muestral

El tamaño de la muestra se calculó usando los siguientes parámetros y suposiciones:

Nivel de confianza del 95%, poder estadístico de 80%, frecuencia de exposición entre los controles de 10%, frecuencia de exposición entre los casos de 18%, relación caso control de 1 y OR de 2, dando un tamaño de muestra de 294 casos y 294 controles.

En este estudio se estimó las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas, por ejemplo, abandono, no respuesta a las encuestas, por lo que se incrementó el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas en un 15%, dando 338 casos y 338 controles.

9.4.1. Población - Definición de los casos y controles

Definición de caso

Es todo niña y niño menor de cinco años de edad hospitalizado por una enfermedad diarreica aguda durante las primeras 48 horas, que se confirma mediante una prueba por técnica de inmunoensayo enzimático ELISA positivo para rotavirus; “a cada niña/o ingresado con sospecha de diarrea aguda, se le llena una encuesta codificada cronológicamente y se le toma una muestra de heces para diagnóstico de laboratorio”.

Criterios de inclusión de los casos

- Niños hospitalizados con enfermedad diarreica aguda, cuyos padres o tutores acepten el consentimiento informado
- Niños hospitalizados en uno de los cinco hospitales del estudio por enfermedad diarreica aguda a partir del mes de marzo de 2013 con evidencia del estado vacunal para rotavirus a través de carnet de vacunación, historia clínica u otro documento verificable.
- Niños con resultado positivo a rotavirus en una muestra de heces tomada en las primeras 48 horas de hospitalización.
- Niños que cumplieron con los requisitos para recibir por lo menos una dosis de la vacuna antes de la enfermedad, es decir:
- Tener por lo menos 8 o más semanas de edad (2 meses o más) cuando presentaron diarrea aguda por rotavirus; ** Para efectos del estudio, se considera **Enfermedad Diarreica Aguda** como la presencia de 3 o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en 24 horas, con una duración no mayor de 14 días antes de su ingreso al hospital que no se podría explicar por una condición médica subyacente.

Definición de control

Es todo niña y niño menor de cinco años hospitalizado por una enfermedad diarreica aguda durante las primeras 48 horas, que se confirma mediante una prueba por técnica de inmunoensayo enzimático ELISA negativo para rotavirus; “a cada niña/o ingresado con sospecha de diarrea aguda, se le llena una encuesta codificada cronológicamente y se le toma una muestra de heces para su diagnóstico de laboratorio”.

Todos los controles hospitalarios fueron captados en el mismo hospital donde se encontraba el **caso** en el menor tiempo posible luego de recibir el resultado del laboratorio negativo para rotavirus.

Criterios de inclusión de controles

- Niños hospitalizados con enfermedad diarreica aguda, cuyos padres o tutores acepten el consentimiento informado
- Niños hospitalizados en uno de los cinco hospitales del estudio por enfermedad diarreica aguda ** a partir del 20 de marzo de 2013 con evidencia del estado vacunal para rotavirus a través de carnet de vacunación, historia clínica u otro documento verificable.
- Niños con resultado positivo a rotavirus en una muestra de heces tomada en las primeras 48 horas de hospitalización.
- Niños que cumplieron con los requisitos para recibir por lo menos una dosis de la vacuna antes de la enfermedad, es decir:

- Tener por lo menos 8 o más semanas de edad (2 meses o más) cuando presentaron diarrea aguda por rotavirus; ** Para efectos del estudio, se considera **Enfermedad Diarreica Aguda** como la presencia de 3 o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en 24 horas, con una duración no mayor de 14 días antes de su ingreso al hospital que no se podría explicar por una condición médica subyacente.

Criterios de exclusión de casos y controles

Los casos y controles deben excluirse si se aplica **cualquiera** de los siguientes criterios:

- a. Imposibilidad de contactar al Padre de familia o tutor del niño(a) para obtener consentimiento informado.
- b. Niños que no cuenten con evidencia del estado vacunal para rotavirus a través de carnet de vacunación, cuaderno de vacunación u otro documento verificable.
- c. Niños(as) que hayan sido hospitalizados en otros nosocomios y luego hayan sido transferido(a)s al hospital objeto de estudio por el mismo episodio de diarrea por más de 24 horas.
- d. Niños con reingreso a uno de los cinco hospitales de estudio por diarrea en los siguientes 15 días después del egreso hospitalario por esta causa.
- e. Niños con enfermedad diarreica aguda intrahospitalaria (nosocomial).

Método de identificación e inclusión de casos y controles

- a. Se examinó diariamente los registros para identificar los niños que padecen diarrea aguda que ingresaron al hospital. La estadía hospitalaria promedio para este tipo de diarrea aguda fue de dos días; por consiguiente, el examen diario de los registros permitió encontrar la mayoría de los casos y controles.

- b. Una vez que se encontró un paciente constituido como caso potencial, se abordó al padre de familia o tutor del niño(a) en el hospital.
- c. Se explicó el interés del estudio al padre de familia o tutor, se revisó si se cumplió con los criterios de inclusión, se dio la lectura del documento de consentimiento con el padre de familia o tutor y se obtuvo el consentimiento informado y se procedió al llenado de la encuesta. Las negativas a participar del estudio se registraron, para llevar un control de la tasa de participación.
- d. Las muestras de materia fecal de los casos se recolectaron en recipientes adecuados para este propósito y se enviaron bajo cadena fría en un periodo no superior a 7 días a los laboratorios de referencia de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, según corresponda, donde se realizaron las pruebas ELISA semanalmente; los resultados de las pruebas fueron reportados el mismo día a los hospitales correspondientes.
- e. Para identificar los casos y controles, se realizó la vigilancia hospitalaria activa en el servicio de emergencias y salas de internación las 24 horas a través de los turnos respectivos y los seguimientos a los ingresados en el hospital. Las muestras de heces se recogieron dentro de las 48 horas de ingreso en el hospital y se almacenaron a 2° - 8° C antes de su traslado al laboratorio nacional de referencia (INLASA) para las pruebas de ELISA o al laboratorio del Instituto de Biología Molecular y Biotecnología de la Universidad Mayor de San Andrés (IBMB-UMSA), para las pruebas de rotavirus se hizo con un inmunoensayo enzimático comercialmente disponible (ELISA ProSpecT Oxoid Reino Unido). La genotipificación se realizó de todas las muestras con resultados positivos para rotavirus en el IBMB-UMSA.

- f. Los controles al igual que los casos ingresaron al hospital por enfermedad diarreica aguda, sin embargo, el resultado de laboratorio (ELISA positivo y negativo) definió la selección para caso o control del estudio.

El antecedente de vacunación

Durante la entrevista se le solicitó al padre de familia o tutor el Carnet de Salud Infantil (CSI) del niño o niña. Si el padre de familia del caso no presentó el carnet de vacunación en el hospital, se le solicitó que lo lleve el mismo al hospital en los siguientes días de hospitalización; si el niño(a) es dado de alta y no se ha logrado obtener el carnet de vacunación, se le acompañó al familiar a la casa para que el mismo lo buscara en su vivienda si tampoco se encontró ahí, se buscó otro registro escrito de la vacunación, como el cuaderno de vacunación del establecimiento de salud, entre otros. Si no fue posible obtener el carnet o el registro escrito de la vacunación, se obtuvo la firma de los responsables del establecimiento de salud acreditando la vacunación.

En esta investigación se consideró **vacunado**, todo niño(a) que haya recibido al menos una dosis de vacuna antirotavirus 14 días o más antes del inicio de la enfermedad para los casos y controles desde la fecha de admisión al hospital.

9.5. Plan de análisis

El total de las encuestas se construyó en una base de datos en Excel y luego se analizó en el programa STATA versión 14®, se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables entre casos y controles, así como su presentación en tablas y figuras, posteriormente se realizó la comprobación de hipótesis de acuerdo al tipo de variable utilizando la prueba chi cuadrado y cálculo de odds ratio para identificar la magnitud de protección y dirección del riesgo, para lo que se consideró a las variables de la siguiente forma:

Variables de resultado:

- Enfermedad Diarreica aguda (EDA) con diagnóstico ELISA positivo.

Variables de exposición:

- Ausencia de vacuna antirotavirus
- Aplicación incompleta (una dosis) de la vacuna antirotavirus
- Aplicación completa (dos dosis) de vacuna antirotavirus

Variables de control:

- Vacuna Antipolio
- Lactancia Materna
- Estado Socioeconómico
- Grado de instrucción
- Edad
- Sexo

9.6. Análisis estadístico

- El total de las encuestas se digitaron en una base de datos realizada en un programa Microsoft Excel, la cual fue importada desde STATA versión 14.
- Se realizó un análisis bivariante para evaluar las diferencias en los factores demográficos y socioeconómicos que comparan rotavirus casos positivos (casos) y casos negativos (controles) usando la suma de rangos, pruebas Chi-cuadrado para la significancia estadística.
- Para determinar la fuerza de asociación entre la enfermedad diarreica y el estado vacunal se usó una prueba de Chi-cuadrado
- Se utilizó una tabla de 2x2 para calcular el Odd Ratio y para estimar Odds Ratio ajustada se utilizó un modelo de regresión logística no condicional que incluye las hospitalizaciones según la edad en meses y año de nacimiento porque los controles no eran iguales en cuanto a edad. Los factores socioeconómicos que alcanzaron significación estadística en el análisis bivariado ($p=0.05$) se incluyeron en el modelo inicial. Se utilizó una estrategia de eliminación hacia atrás y retuvo a aquellos factores cuya remoción dio lugar a un cambio $\geq 10\%$ en el resultado primario. El nivel de confianza establecido para esta investigación fue de 95%.
- Se realizó un análisis de subgrupos para evaluar la magnitud de protección de la vacunación con una dosis y con dos dosis de vacuna antirotavirus, y la protección específica entre los lactantes <1 año de edad y los ≥ 1 año de edad.
- Para calcular la **Efectividad** de la Vacuna se calculó mediante la fórmula:

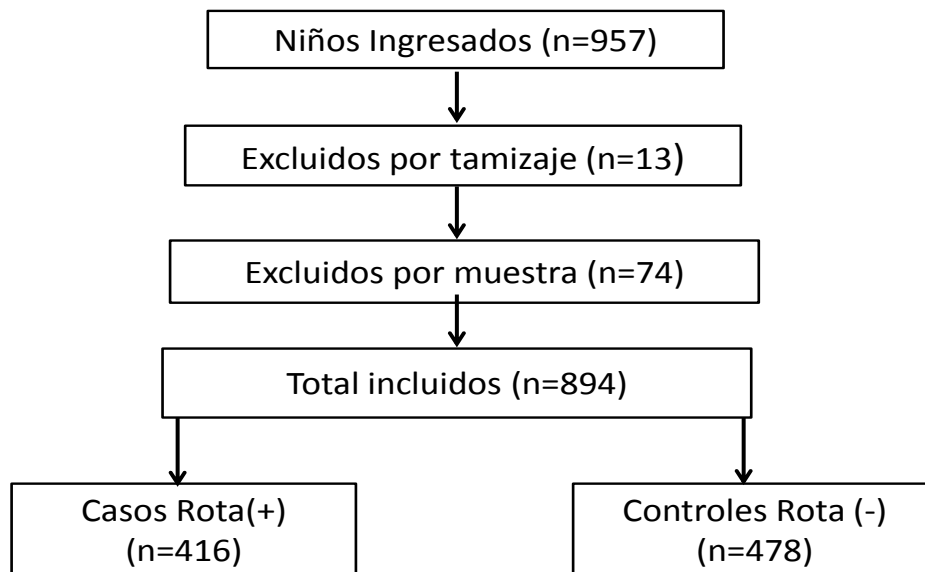
$EV = ((1 - OR) \times 100)$, como (odds ratio ajustada de 1) $\times 100$. La significación estadística fue designada como $p < 0,05$. Se utilizó el software estadístico STATA versión 14 para los análisis.

10. RESULTADOS

La investigación tuvo un total de 957 niños menores de 5 años de edad de los cuales participaron en el estudio el 93% (n=894), digitándose 46.5% (n=416) encuestas de casos y 53,5% (n=478) encuestas de controles. De los 416 casos y 478 controles, el 49% (n=197) y el 48% (n=224) eran niños menores de 1 año de edad, comparativamente; 51% (n=204) y 52% (n=206) eran niños mayores de 1 año de edad (figura 13)

Se transformaron las variables categóricas en variables dicotómicas; se agruparon las variables cuantitativas de escala en variables ordinales y se eliminaron casos que no respondían al criterio de inclusión por edad. De los

Figura 13. Flujograma de la población encuestada para estudiar la efectividad de la vacuna antirotavirus contra la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años de edad en cinco hospitales de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz.

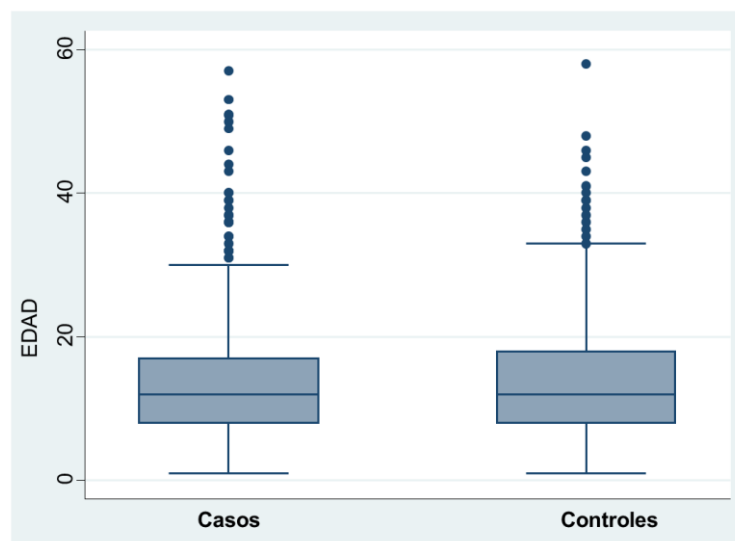


10.1 Resultados descriptivos

Tabla N° 1. Caracterización de casos y controles en 5 hospitales de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, 2013 - 2014

| Variable | Casos (n=416) | Controles (n=478) |
|---------------|--|--|
| Edad | 13.51±8.54 (8-18) | 13.73±9.20 (9-19) |
| Genero | Mujer 150 (36.06%) Varón 266 (63.94%) | Mujer 188 (39.33%) Varón 290 (60.67%) |

Figura N°14 Rango intercuartil de la edad de casos y controles



Los casos de la población estudiada 150 (36.06%) fueron niñas y 266 (63.94%) fueron niños. Los controles 188 (39.33%) fueron niñas y 290 (60.67%) fueron niños (Tabla N°1). Encontrándose una media de edad de 13.51 meses de edad con una desviación estándar de 8.54 en los casos y 13.73 con desviación estándar de 9.20 en los controles respectivamente (Ver figura N°14).

En esta investigación se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson, pensado en variables cuantitativas (escala mínima de intervalo), se hace una correlación entre las variables utilizadas para encontrar algún patrón o tendencia que lleve a identificar los potenciales riesgos y predisposición a contraer la enfermedad. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla N° 2. Caracterización de casos y controles de la población estudiada en 5 hospitales de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, 2013 - 2014

Características demográficas

| Variable | Casos (n=416) | Controles (n=478) | Valor P |
|--|--|--|---------|
| Media edad en meses, desviación estandar | 13.51±8.54 (8-18) | 13.73±9.20 (9-19) | 0.65 |
| Sexo | Mujer 150 (36.06%) Varón 266 (63.94%) | Mujer 188 (39.33%) Varón 290 (60.67%) | 0.31 |
| Condición médica crónica del niño | Si 25 (53.19%) No 22 (46.81%) | Si 449 (53.62%) No 388(46.36%) | 0.95 |
| Lactancia materna adecuada | Si 308 (77.97%) No 87 (22.03%) | Si 347 (76.26%) No 108 (23.745%) | 0.55 |
| Ingreso a guardería entre las dos semanas. | Si 147(30.95%) No 328 (69.05) | Si 127 (30.68%) No 287 (69.32%) | 0.93 |
| Media niños que viven en casa | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0.72 |
| Nivel de educación de la madre | Si 147 (35.76%) No 264 (64.23%) | Si 135 (28.42%) No 340 (71.57%) | 0.019 |

| Características socioeconómica | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Variable | Casos (n=416) | Controles (n=478) | Valor P |
| Electricidad en casa | Si 468 (98.11) No 9 (1.89) | Si 412 (99.28) No 12 (1.35) | 0.13 |
| Basurero | Si 320 (77.29%) No 94 (22.71%) | Si 391 (81.27%) No 86 (18.3%) | 0.08 |
| Internet en casa | Si 100 (21.05%) No 375 (78.95%) | 59 (14.22%) 356 (85.78%) | 0.008* |
| Refrigerador | Si 318 (66.67%) No 159 (33.33%) | Si 254 (61.20%) No 161 (38.80%) | 0.09 |
| Sueldo | Si 112 (34.25%) No 215 (65.75%) | Si 117 (31.03) No 260 (68.97) | 0.36 |
| Agua potable | Si 379 (91.33%) No 36 (8.67%) | Si 431 (90.55) No 45 (9.45) | 0.68 |
| Alcantarillado | Si 280 (67.63%) No 291 (32.37%) | Si 320 (67.09%) No 157 (32.61%) | 0.86 |
| Auto | Si 151 (31.72%) No 325 (68.28%) | Si 118 (28.45%) No 297 (71.57%) | 0.28 |
| Radio | Si 420 (88.05%) No 57 (11.95%) | Si 370 (89.16%) No 45 (10.84%) | 0.60 |
| Televisión | Si 461 (96.6%) No 16 (3.35%) | Si 405 (97.59%) No 10 (2.41%) | 0.40 |
| Motocicleta | Si 84 (17.65%) No 392 (82.35%) | Si 47 (11.35%) No 367 (88.65%) | 0.008* |
| Teléfono | Si 127 (26.74%) No 348 (73.26%) | Si 99 (23.86%) No 316 (76.14%) | 0.32 |
| Computadora | Si 163 (34.32%) No 312 (65.68%) | Si 108 (26.02%) No 307 (73.98%) | 0.007* |
| Celular | Si 459 (96.23%) | Si 396 (95.42%) | 0.54 |

| | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------|
| | No 18 (3.77%) | No 19 (4.58%) | |
| Bicicleta | Si 158 (33.19%) No 318 (66.81%) | Si 146 (35.18%) No 269 (64.82%) | 0.53 |
| Casa propia | Si 142 (29.71%) No 136 (70.29%) | 139 (33.41%) 277 (66.57%) | 0.23 |
| Hacinamiento, media (rango intercuartil) | 5 (4-6) | 5 (4-6) | |

Según esta investigación de varios ítems encuestados para evaluar la caracterización del estado socioeconómico y los factores demográficos de los casos y los controles, la tenencia de **internet en casa** ($p=0.008$), 100 (21.05%) casos y 356 (85.78%) controles; la tenencia de **motocicleta** ($p=0.008$), 84 (17.65%) casos y 367 (88.65%) controles y la variable **computadora** ($p=0.007$), 163 (34.32%) casos y 307 (73.98%) controles, fueron las únicas tres variables que se diferenciaron significativamente entre los casos y controles (Tabla N°2).

Tabla N°3. Coberturas de vacunación con antirotavirus, con vacuna BCG, antipolio y vacuna pentavalente, estratificado por casos y controles, en niños menores de 1 año de edad y mayores de 1 año de edad.

| Vacuna dosis | < de 1 año de edad | | | | > de 1 año de edad | | | |
|--|--------------------|-------------|-----------------|---------|--------------------|-------------|-----------------|---------|
| | n | Casos n (%) | Controles n (%) | valor p | n | Casos n (%) | Controles n (%) | valor p |
| Vacuna antirotavirus | | | | | | | | |
| 0 dosis | 377 | 54 (31) | 36 (18) | 0.0001 | 396 | 37 (20) | 28 (13) | 0.01 |
| 1 dosis | | 36 (21) | 38 (19) | | | 24 (13) | 19 (9) | |
| 2 dosis | | 82 (48) | 131 (64) | | | 121 (66) | 214 (78) | |
| Vacuna BCG (Bacillus Calmette-Guerin) | | | | | | | | |
| 0 dosis | 379 | 3 (2) | 0 (0) | 0.06 | 396 | 6 (2) | 1 (1) | 0.02 |
| Dosis unica | | 170 (98) | 206 (100) | | | 177 (98) | 212 (99) | |
| Vacuna antipolio | | | | | | | | |
| 0 dosis | 377 | 36 (21) | 29 (14) | 0.11 | 393 | 8 (4) | 4 (2) | 0.02 |
| 1 dosis | | 34 (20) | 38 (19) | | | 15 (8) | 12 (6) | |
| 2 dosis | | 28 (16) | 41 (20) | | | 19 (11) | 13 (6) | |
| 3 dosis | | 74 (43) | 97 (47) | | | 138 (77) | 184 (86) | |
| Vacuna pentavalente (Tétanos, Difteria, Pertussis, Hepatitis B, Haemophilus influenza tipo b) | | | | | | | | |
| 0 dosis | 377 | 35 (20) | 31 (15) | 0.18 | 394 | 6 (3) | 4 (2) | 0.12 |
| 1 dosis | | 35 (20) | 38 (19) | | | 16 (9) | 13 (6) | |
| 2 dosis | | 28 (16) | 40 (20) | | | 19 (11) | 19 (9) | |
| 3 dosis | | 74 (46) | 96 (47) | | | 140 (77) | 177 (83) | |

La tabla N° 3. ilustra la determinación de la edad en las coberturas de vacunación con la vacuna BCG, vacuna antipolio y la vacuna pentavalente, en las mismas no existe la significancia estadística en niños menores y mayores de un año de edad.

Sin embargo, existe una alta significancia estadística ($p=0.0001$) con la vacuna antirotavirus frente a las enfermedades diarreicas por rotavirus, en niños menores de 1 año de edad en relación a los niños mayores de 1 año de edad ($p=0.01$).

Tabla N°4. Factores relacionados a la escala de Vesikari, el rango intercuartil en niños menores de 1 año y en niños mayores de 1 año de edad

| Variables de la enfermedad | niñas y niños < de 1 año de edad | | | | niñas y niños ≥ de 1 año de edad | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|---------|----------------------------------|----------------|----------------|---------|
| | N | Casos | Controles | valor p | n | Casos | Controles | valor p |
| | | Mediana (RIQ)* | Mediana (RIQ)* | | | Mediana (RIQ)* | Mediana (RIQ)* | |
| Puntuación de Vesikari | 398 | 15 (14-16) | 14 (13-16) | 0.12 | 415 | 15(13-15) | 15(13-16) | 0.50 |
| N° de días con diarrea | 435 | 3 (1-4) | 3 (1-4) | 0.49 | 459 | 2 (2-3) | 3 (2-4) | 0.001 * |
| Max. N° de diarreas por día | 431 | 8 (6-10) | 7 (5-10) | 0.03 | 458 | 7 (5-10) | 6 (4-8) | 0.01 |
| N° de días con vómitos | 386 | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0.08 | 410 | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0.85 |
| Máx. de vómitos por día | 385 | 5 (3-7) | 5 (3-6) | 0.86 | 409 | 6 (4-10) | 4 (3-7) | 0.0001* |

*RIQ=RangoIntercuartil

Tabla N°5. Características clínicas de los casos y controles en niños menores de 1 año y en niños mayores de 1 año de edad con la puntuación de la escala Vesicari

| Características clínicas de la enfermedad | niñas y niños < de 1 año de edad | | | | niñas y niños ≥ de 1 año de edad | | | |
|---|----------------------------------|-----------|-----------|---------|----------------------------------|-----------|-----------|---------|
| | N | Casos | Controles | valor p | n | Casos | Controles | valor p |
| | | n (%) | n (%) | | | n (%) | n (%) | |
| Vómitos | 433 | 163 (97%) | 192 (91%) | 0.004 | 458 | 172 (94%) | 193 (89%) | 0.004* |
| Suero de rehidratación en casa | 432 | 79 (46%) | 86 (42%) | 0.47 | 457 | 85 (46%) | 102 (48%) | 0.78 |
| Rehidratación Endovenosa en hospital | 434 | 169 (98%) | 198 (98%) | 0.82 | 459 | 178 (97%) | 208 (98%) | 0.67 |
| Condición general del niño | | | | | | | | |
| Bien, alerta | 433 | 1 (1%) | 5 (2%) | 0.24 | 459 | 5 (3%) | 9 (4%) | 0.24 |
| Agitado, irritable | | 110 (64%) | 136 (66%) | | | 119 (65%) | 146 (68%) | |
| Letárgico o inconsciente | | 61 (35%) | 64 (31%) | | | 59 (32%) | 214 (54%) | |
| Ojos hundidos | 435 | 170 (98%) | 198 (97%) | 0.45 | 459 | 181 (99%) | 203 (95%) | 0.01* |
| Estado sediento | 435 | | | 0.04 | 459 | | | 0.09 |
| Bebía normalmente | | 4 (2%) | 10 (5%) | | | 1 (1%) | 12 (6%) | |

| | | | | | | | | |
|--|-----|-----------|-----------|------|-----|-----------|-----------|------|
| Sediento, bebía ávidamente | | 86 (50%) | 117 (57%) | | | 114 (63%) | 131 (62%) | |
| No es capaz de beber | | 82 (48%) | 78 (38%) | | | 66 (63%) | 212 (54%) | |
| Signo de pliegue | | | | | | | | |
| Regresaba rápidamente | | 12 (7%) | 27 (14%) | | | 15 (9%) | 44 (21%) | |
| Regresaba lentamente 1 a 2 segundos | 435 | 104 (63%) | 116 (59%) | 0.17 | 459 | 122 (70%) | 128 (61%) | 0.01 |

En la tabla N°4 se ilustra la gravedad de las diarreas en general, los casos positivos de rotavirus que tuvieron una puntuación media de Vesikari de 15 (RIQ: 13-16) y los controles 14 (RIQ 13-16) ($p = 0,12$).

De los niños que participaron en el estudio, los niños ≥ 1 año de edad, el 94% (162/172) de los casos y el 89% ($n = 171/193$) de los controles tuvo una puntuación ≥ 11 Vesikari ($p = 0,06$). Para los niños que participaron < 1 año de edad, el número significativamente mayor de casos 97% ($n = 158/163$) que en los controles 91% ($n = 174/192$) tuvo diarrea con una puntuación ≥ 11 Vesikari ($p = 0.02$).

Tabla N°5. Las mismas tendencias se mantuvieron verdaderas para las puntuaciones de ≥ 15 Vesikari, según la condición general del niño sin diferencias significativas entre los casos y controles en los niños ≥ 1 años de edad ($p = 0.24$). Sin embargo, en los niños < 1 año de edad según el **estado sediento**, los casos eran más propensos a tener una puntuación ≥ 15 Vesikari ($p=0.04$). Con referente al **signo de pliegue** los casos en los niños ≥ 1 año de edad tenían mayor propensión según la escala de Vesikari a una puntuación ≥ 15 ($p = 0.01$).

Para los niños de ≥ 1 año de edad, los controles tenían una mayor numero en la duración de la diarrea en días en comparación con los casos ($p = 0.001$), pero los casos tenían un número máximo de episodios de diarrea ($p = 0.01$) y mayor número de episodios de vómito en un período de 24 horas con esta enfermedad ($p = 0.0001$) en comparación con los controles.

10.2 Resultados analíticos

Tabla N° 6. Efectividad global de la Vacuna antirotavirica con una y dos dosis en niños menores de 5 años de edad

| Vacunados | Casos | Controles | OR (IC 95%) | EV* (IC 95%) | Valor P |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-----------------------|--------------------|------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| cero dosis | 100 (58.48) | 71 (41.52) | | | 0.0003 |
| una dosis de antirotavirus | 283 (42.94) | 376 (57.06) | 0.53 (0.37 - 0.76) | 47% (24% - 63%) | |
| dos dosis de antirotavirus | 225 (39.54) | 344 (60.46) | 0.37 (0.26 - 0.51) | 63% (49% - 74%) | 0.0000 |

*EV = Efectividad de la vacuna

El OR con la primera dosis de la vacuna antirotavirus es de 0.53, aseverando que existe una asociación en cuanto a la magnitud de protección de la vacuna anti rotavirus frente a las diarreas por rotavirus, la misma presenta una efectividad del 47% con un valor $p=0.0003$ reportando una significancia estadística muy alta, con la segunda dosis el OR es de 0.37 con el valor $p=0.0000$, la magnitud de protección es elevada, teniendo una efectividad del 63% independientemente cualquiera sea la severidad del cuadro diarreico, la misma reflejado en la tabla N°5.

Tabla N° 7. Efectividad de la Vacuna (EV) contra rotavirus, numero de dosis antirotavirus, puntuación con Vesikari, ajustados por edad en meses, en niños < de 1 año de edad y ≥ de 1 año de edad

| Dosis de vacuna antirotavirus | Todas las Diarreas severas | | | Puntuación de Vesikari ≥ 11 | | | Puntuación de Vesikari ≥ 15 | | |
|---|----------------------------|-----------|----------------------|-----------------------------|-----------|----------------------|-----------------------------|-----------|----------------------|
| | Caso n | Control n | EV *Ajustados IC 95% | Caso n | Control n | EV *Ajustados IC 95% | Caso n | Control n | EV *Ajustados IC 95% |
| > 2 meses a 59 meses de edad | | | | | | | | | |
| 0 dosis | 91 | 64 | Referente | 82 | 53 | Referente | 49 | 26 | Referente |
| 1 dosis | 60 | 57 | 26% (25-58) | 55 | 41 | 16%(-52--53) | 40 | 20 | 8%(-100--58) |
| 2 dosis | 203 | 298 | 59% (37-73) | 181 | 250 | 54%(11-76) | 104 | 145 | 72%(15--52) |
| 2 meses a menores de 1 año de edad | | | | | | | | | |
| 0 dosis | 54 | 36 | Referente | 48 | 31 | Referente | 26 | 16 | Referente |
| 1 dosis | 36 | 38 | 45%(-49--73)) | 32 | 26 | 45%(-30--76) | 27 | 12 | 40%(-100%--82) |
| 2 dosis | 82 | 131 | 76%(50--89) | 77 | 116 | 75%(46-88) | 48 | 70 | 80%(44-93) |
| ≥ de 1 año de edad | | | | | | | | | |
| 0 dosis | 37 | 28 | Referente | 34 | 22 | Referente | 23 | 10 | Referente |
| 1 dosis | 24 | 19 | 2%(-140--58) | 23 | 15 | -5%(-187%--62) | 13 | 8 | 56%(-83%--89) |
| 2 dosis | 182 | 214 | 45%(0--70) | 104 | 134 | 53%(9--76) | 56 | 75 | 74%(35--90) |
| *Ajustados por variables adicionales con computador, internet y motocicleta en casa | | | | | | | | | |

La efectividad de la vacuna (Tabla N°6), para todos los niños con gastroenteritis por rotavirus, la efectividad de la vacuna ajustada de una serie completa de 2 dosis de vacuna antirotavirus frente a las hospitalizaciones por rotavirus fue del 59% (37% - 73%), la efectividad de la vacuna contra el rotavirus mejoró al aumentar el número de dosis, incluyendo niños menores de 1 año de edad y niños de mayores de 1 año de edad.

Para los niños menores de 1 año de edad, la efectividad de la vacuna con una serie completa de 2 dosis fue del 76% (50% - 89%) y para los niños iguales o mayores a 1 año de edad la efectividad es del 45% (0% - 70%), que no eran significativamente diferentes ($p = 0,26$).

La efectividad de la vacuna se mantuvo para los niños menores de 1 año con todas las categorías de la severidad de la enfermedad y mejoró la efectividad al aumentar la gravedad de la enfermedad. En los niños mayores de 1 año de edad, la efectividad de la vacuna se mantuvo entre los niños con la enfermedad más grave (puntuación ≥ 15 Vesikari), pero se dispó entre los niños con enfermedades menos graves.

Tabla N°8. Resultados sobre la interacción posible de las gastroenteritis por rotavirus y las vacunas BCG, Antipolio y pentavalente.

| | Casos | Controles | OR (IC 95%) | Valor P |
|-------------------------------|--------------|------------------|------------------------|----------------|
| | n (%) | n (%) | | |
| BCG | | | | |
| Si | 369 (96.09) | 432 (97.52) | 0.62 | 0.24 |
| No | 15 (3.91) | 11(2.48) | (0.25 - 1.48) | |
| OPV 1ra dosis | | | | |
| Si | 329 (86.58) | 406 (91.65) | 0.58 | 0.019 |
| No | 51 (13.42) | 37 (8.37) | (0.36 - 0.94) | |
| OPV 2da dosis | | | | |
| Si | 277 (78.89) | 349 (78.60) | 0.73 | 0.019 |
| No | 103 (27.11) | 95 (21.40) | (0.52 - 0.05) | |
| Pentavalente 1ra dosis | | | | |
| Si | 335 (87.70) | 404 (90.99) | 0.70 | 0.124 |
| No | 47 (12.30) | 40 (0.01) | (0.43 - 1.12) | |
| Pentavalente 2da dosis | | | | |
| Si | 279 (44.64) | 346 (55.36) | 0.76 | 0.102 |
| No | 103 (51.24) | 98 (48.76) | (0.55 - 1.06) | |

La tabla N° 7 ilustra las gastroenteritis por rotavirus con las coberturas de vacunación con BCG, 1ra dosis de antipolio, 2da dosis de antipolio, 1ra dosis de pentavalente y 2da. Dosis de pentavalente donde no existe ninguna significancia estadística entre los casos y los controles.

Tabla N° 9 Interacción posible entre la lactancia materna y la gastroenteritis por rotavirus.

| Lactancia Materna | Casos | Controles | OR (IC 95%) | Valor P |
|--------------------------|--------------|------------------|--------------------|----------------|
| | n (%) | n (%) | | |
| Si | 247 (62.69) | 269 (58,73) | 1,18 | 0.23 |
| No | 147 (37,31) | 189 (41.27) | (0.88 - 1.57) | |

La lactancia materna según la tabla N°8, no contempla ninguna significancia estadística frente a la gastroenteritis por rotavirus.

Tabla N°10. Resultado de genotipos de las secuencias de las muestras, con la severidad de las diarreas de rotavirus, según la escala de Vesikari

| Genotipos | Todos los genotipos para Vesikari | | | Vesikari ≥ 15 | | |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| | 2 dosis con vacuna antirotavirus | 0 dosis con vacuna antirotavirus | EV%(IC95%) | 2 dosis con vacuna antirotavirus | 0 dosis con vacuna antirotavirus | EV%(IC95%) |
| G3 | | | | | | |
| Casos | 51 | 30 | 58% (18--78) | 23 | 13 | 61%(19-81) |
| Controles | 298 | 121 | | 145 | 46 | |
| G9 | | | | | | |
| Casos | 116 | 47 | 60% (34-76) | 59 | 29 | 75%(48-88) |
| Controles | 298 | 121 | | 145 | 46 | |
| P6 | | | | | | |
| Casos | 46 | 25 | 57%(18-77) | 25 | 15 | 66%(13-87) |
| Controles | 298 | 121 | | 145 | 46 | |
| P8 | | | | | | |
| Casos | 88 | 46 | 67%(44-78) | 42 | 24 | 66%(13-87) |
| Controles | 298 | 121 | | 145 | 46 | |
| G3P8 | | | | | | |
| Casos | 24 | 14 | 48%(-26-78) | 8 | 6 | *Indeterminado |
| Controles | 298 | 121 | | 145 | 46 | |
| G9P8 | | | | | | |
| Casos | 46 | 25 | 77%(55-88) | 27 | 15 | 80%(52-92) |
| Controles | 298 | 121 | | 145 | 46 | |

*Son muestras que no fueron tipificados/indeterminado

La tabla N°9 ilustra a los genotipos de los 416 niños incluidos en el estudio, de muestra suficiente para identificar genotipos G y P, respectivamente. La efectividad de la vacuna para los genotipos con 2 dosis de vacuna antirotavirus fueron G3 58%, 95% IC (18% - 78%), G9 60%, 95% IC (34%-76%), P [6] 57%, IC 95% (18%-77%), y P [8] 67%, 95% CI (44%-80%). Para las 2 cepas de G y P las combinaciones más comunes con dos dosis de vacuna antirotavirus, la efectividad de la vacuna fue del 48% IC del 95% (-26%-78%) para G3P [8] y el 77% IC del 95% (55% -88%) para G9P [8].

La efectividad de la vacuna se elevó, con el aumento de la puntuación Vesikari para cada cepa G y P, por ejemplo, P [6] la efectividad de la vacuna mejoró a 66% IC del 95% (13% -87%) cuando se calculó la efectividad de la vacuna para aquellos niños con una puntuación ≥ 15 de la escala de Vesikari.

11. DISCUSIÓN

La enfermedad por rotavirus es la principal causa de consulta médica e internación por diarrea aguda y no relacionada con el nivel socioeconómico, afectando por igual a todos los niños independientemente de su condición social. El principal agente etiológico de las diarreas en niños menores de 59 meses de edad es el rotavirus. La efectividad de una vacuna se define como la protección conferida por una vacuna o programa de vacunación en la práctica clínica en condiciones habituales según Salleras (2011). En base a esto la sociedad europea realizó un consenso sobre la vacunación contra rotavirus donde la efectividad de la Rotarix® en hospitalizaciones por rotavirus es de 90% [IC81-95] con 2 dosis, con una efectividad del 91% [IC75-97] en niños de 3 a 11 meses según Vesikari T. et al. (2015).

Los estudios en América Latina han demostrado la efectividad de la vacuna (EV) y la disminución de las hospitalizaciones frente a la gastroenteritis aguda en varios países después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en el programa nacional de inmunización. La efectividad de la vacuna contra el rotavirus en El Salvador, Nicaragua y Guatemala en niños ≥ 1 año de edad oscila entre 33% y 68% según Patel et al., (2009). En nuestro estudio actual, observamos que la EV disminuyó a medida que el niño aumenta su edad con una efectividad menor del 45% observada en niños ≥ 1 año de edad en comparación con el 76% entre niños < 1 año de edad, aunque esta diferencia en la efectividad no fue estadísticamente significativa. Se observó un patrón similar en la disminución de la inmunidad en El Salvador donde la efectividad de la vacuna también disminuyó cuando se compararon niños de 6-11 meses de edad [EV = 83%, IC 95% (68% - 91%)] a niños de 12-24 meses [EV = 59%, IC del 95% (27% - 77%) ($p = 0,046$), según el autor de Palma et al. (2010).

En Bolivia, se ha realizado un estudio anterior sobre la efectividad de la vacuna antirotavirica 18 meses aproximadamente después de la introducción de la

vacuna, la misma demostró una EV general del 69% (54% - 79%) y 72% (52% - 86%) para niños ≥ 1 año (Patel et al, 2013). En la evaluación actual, que tuvo lugar después de 5 años de haberse realizado la introducción de la vacuna al esquema, mayor número de niños ≥ 1 año de edad a menores de 5 años de edad fueron elegibles para la vacuna, brindando más tiempo para evaluar la vacuna. En contraste, en entornos de altos ingresos como los Estados Unidos, la efectividad de la vacuna es alta y se ha mantenido en el tercer y cuarto año de vida según los investigadores Payne et al (2013) y los estudios que demuestra Cortese et al., (2013). Esta diferencia en la duración de la inmunidad entre entornos de ingresos altos y bajos puede reflejar una diferencia en la respuesta inmune a la vacuna. En entornos de ingresos más bajos, la respuesta inmune intestinal de vida corta a la vacuna puede predominar y la respuesta sistémica puede ser menos elevada (Patel y Parashar, 2009).

En esta investigación cabe destacar que, entre los niños frente a una gastroenteritis severa por rotavirus (puntuación de Vesikari ≥ 15), la efectividad de la vacuna persistió hasta el segundo año de vida para los niños < 1 año de edad (80%) y los niños ≥ 1 año de edad (74%). Se encontraron resultados similares en el subanálisis de sujetos en Nicaragua, donde la EV no fue estadísticamente diferente para la gastroenteritis muy grave en niños de 8-11 meses de edad [39%, IC 95% (8% - 190%)] a la EV encontrada en niños 12-19 meses [13%, IC 95% (3-59%)], (Patel y Parashar UD, 2009). Por lo tanto, aunque la protección de la vacuna pueda disminuir en la edad frente a las diarreas graves por el rotavirus, la protección es más amplia frente a la edad más temprana, en la cual los niños corren mayor riesgo de morir y la protección de la vacuna puede ser más duradera. Este hallazgo es apoyado por estudios en México y Brasil que demostraron disminuciones significativas en la mortalidad de la edad avanzada en todos los niños después de la introducción del rotavirus en el programa nacional de inmunización según Richardson y do Carmo (2011).

La protección sostenida en declinaciones demostradas en la mortalidad de gastroenteritis aguda proporciona información importante para países de bajos y medianos ingresos para que los responsables de la toma de decisiones en el país consideren la introducción y el apoyo continuo de la vacunación contra el rotavirus.

Asimismo, en esta investigación, encontramos que la vacuna contra rotavirus protege contra una variedad de cepas circulantes, incluidas las cepas heterotípicas G3P[8] y G9P[8]. Además, para las cepas con suficiente tamaño de muestra, encontramos que la EV aumentó con la disminución en la puntuación de Vesikari. Sin embargo, no se tuvo la atribución suficiente para evaluar la duración de la protección o la protección contra todas las cepas encontradas en el análisis de genotipado.

Asimismo, estudios en Bolivia, México y Brasil también han demostrado protección heterotípica. En estudio anterior en Bolivia se demostró la EV de 59% y 93% en las cepas más comúnmente detectadas G2P [4], G3P [8], G9P [6] y G9P [8] - sin diferencias significativas entre las cepas (Patel et al, 2013); Además, en México, se encontró que la vacuna monovalente contra rotavirus tenía un EV del 94%, IC 95% (16% -100%) frente a la cepa heterotípica emergente G9P [4] (Yen, Figueroa JR, Uribe ES, et al, 2011) y en Brasil la vacuna contra rotavirus demostró protección contra cepa heterotípica G2P [4] en niños de 6-11 meses de edad la EV = 77%, IC 95% (42% - 91%) en 2010 por Correia et al.

Una gran revisión sistemática, que analizó la EV en los países de ingresos altos y medianos no demostró una diferencia significativa en la EV entre las cepas homotípicas y heterotípicas dentro de cada grupo de países (Leshem, et al., 2014). Sin embargo, un estudio en Australia que inscribió a bebés aborígenes de bajos ingresos encontró una EV menor, según la investigación realizada por

Snelling et al., (2009). Hay pocos datos disponibles para los países de bajos ingresos, y la vigilancia debería expandirse a esos países y continuar incluyendo el análisis de la EV y de genotipos.

Esta investigación observacional prospectiva depende de las diferencias de exposición a la vacunación. La verificación de la vacunación ocurrió para proporciones similares de casos y controles. Sin embargo, sí, los controles con estado de vacunación no verificado tenían más probabilidades de ser vacunados que los casos con historial de vacuna no verificado, es posible que hayamos sobreestimado la efectividad de la vacuna. En el estudio se ha intentado minimizar este y otros sesgos de comportamiento de búsqueda de atención médica al registrar casos y controles en los mismos sitios del hospital y los entrevistadores estaban cegados al caso o al estado de control de un individuo al hacer un seguimiento del estado de la vacunación para todos los niños.

En nuestro medio, los estudios sobre los diversos agentes virales de la gastroenteritis aguda son limitados, los datos que existen al respecto inciden sobre todo en los rotavirus. El tratamiento se basa en rehidratación oral y otras medidas de sostén, no siendo necesario el uso de antibióticos una vez confirmado el origen viral de la diarrea. Con relación al análisis epidemiológico antes y después de la implementación de la vacuna. El grupo etario de mayor riesgo fue el de lactantes mayores (6-12 meses de edad).

En este estudio caso-control para la evaluación de la severidad del episodio diarreico en ambos grupos, se consideraron criterios de exclusión que nos permitieron evaluar el problema con objetividad y que esta severidad no se halle alterada por otras causas, ya que los estudios para la aprobación de las vacunas, como son los estudios de eficacia se iniciaron en pacientes sanos que no presentaban ningún compromiso para que estos factores no se constituyan un factor de confusión que altere la severidad y esta sea atribuida a la vacuna mientras que nuestro estudio analizó los resultados de pacientes ya enfermos.

Muchas hipótesis surgen para tratar de explicar los diferentes hallazgos: una de las limitaciones del estudio fue que era necesario contar con todos los datos que influyen en la severidad del episodio según escala. Pese a ello, podemos aseverar que las características de la muestra son de valor por que se han eliminado los factores de confusión señalados, por lo que, el resultado es aplicable a los niños hospitalizados, demostrando una clara tendencia a la severidad; sea que hayan tenido una, dos o ninguna de las dosis de vacuna, tomando en cuenta los valores de la escala de Vesikary que fue utilizada para la aprobación de la vacuna.

Esto no coincide con el estudio realizado para la aprobación de la vacuna, ya que se sabe que esta debería prevenir el 85% de las infecciones graves (puntaje > 11) y el 100% de aquellas con mayor gravedad (puntaje >15) cuando se administra de la forma adecuada y con el esquema completo. Muchas son las posibles causas de estos resultados en nuestro estudio, desde fallas en: la técnica de administración de la vacuna, la cadena de frío, el registro de la misma, u otras causas diferentes como los relativos al espectro de acción de la vacuna. Finalmente, la mortalidad en el grupo seleccionado para la severidad del cuadro el episodio no concluyó en fallecimiento, confirmando una vez más que la desnutrición y la presencia de otras alteraciones asociadas son causas que influyen en que la severidad del cuadro progrese hasta la muerte.

Los resultados de este estudio evidencian que la vacuna monovalente contra el rotavirus en los cinco hospitales donde se realizó el estudio, es efectiva para prevenir hospitalizaciones por diarreas severas, si se aplica a la edad recomendada. Además, los resultados evidencian que el aumento de coberturas de vacunación se asocia con una mayor reducción de la tasa de morbilidad infantil en los hospitales seleccionados.

Sin embargo, la continua mutación de los genotipos podría dilucidar la relativa baja efectividad de la vacuna en los cinco hospitales del país. El estudio no

cuenta con suficiente información para evaluar la duración de la protección, o la protección contra todas las cepas encontradas en el análisis de genotipificación. Por último, el estudio no fue diseñado para detectar diferencias significativas en la efectividad basada en el genotipo. Por lo tanto, esta evaluación observacional prospectivo depende de las diferencias de exposición a la vacunación.

Las vacunas proveen de un efecto indirecto, llamado “efecto rebaño”, en el cual la población no vacunada se beneficia de la menor circulación del agente infeccioso en el ambiente. Para medir el efecto rebaño en estudios al nivel individual se necesitaría un diseño epidemiológico específico en un estudio que requeriría grandes recursos económicos, humanos y tecnológicos en un periodo relativamente largo de tiempo. Muchas veces estos estudios son factibles, especialmente en un país en vías de desarrollo porque la evaluación de una vacuna debe ser rápida y eficiente con el fin de proveer de evidencia oportuna a los decisores en salud sobre los efectos en la población.

En el estudio de evaluación de impacto de costo-efectividad de la introducción masiva de la vacunación contra diarreas por rotavirus (De la Hoz et al 2010), se simuló la introducción de cada una de las dos vacunas disponibles en Latinoamérica, mostraron que la vacunación con la vacuna pentavalente (Rotateq®) evitaría más muertes que con la monovalente (Rotarix®) (354 frente a 322 muertes evitadas), a pesar de esto el costo incremental de añadir la vacuna pentavalente era más alto debido al precio de la vacuna, sin embargo el estudio mostró que la vacunación contra rotavirus protege contra la hospitalización por diarrea por cualquier causa.

A pesar de las limitaciones, el presente estudio revela que la vacuna contra el rotavirus es altamente efectiva contra diarreas graves por rotavirus.

11.1. Implicaciones de los resultados

11.1.1. Sesgos potenciales y limitaciones

Del total de los participantes seleccionados (n=957) fueron incluidos 894 entre casos y controles de los cuales firmaron el consentimiento informado y accedieron a la entrevista 416 casos y 478 controles, los demás se rehusaron participar del estudio, porque los padres de familia sintieron una desconfianza al momento de firmar el consentimiento informado y finalmente las muestras no se lograron recolectar.

El uso de casos confirmados por laboratorio mediante definiciones de casos exactos, los criterios uniformes de inclusión y exclusión entre casos y controles, la obtención de antecedentes verificados de vacunación, permitieron reducir al mínimo los sesgos.

Es posible que algunos casos de diarrea aguda por rotavirus no fueron detectados, porque los pacientes no acudieron a recibir atención en los hospitales participantes del estudio o porque tal vez no acudieron en busca de atención médica en absoluto. Si los pacientes que no acudieron a los hospitales participantes tienen un acceso reducido a la atención de salud, posiblemente tuvieron menos probabilidades de recibir la vacuna antirotavirus. Este sesgo de selección puede dar lugar a una subestimación de la efectividad de la vacuna en el análisis.

Otra forma de sesgo de selección surgió de la posible diferencia entre los padres que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio y los que se negaron a participar. Por ejemplo, los padres que desconfían del sistema médico algunos se negaron a participar del estudio y también pueden ser renuentes a traer a su hijo a las vacunaciones. Con este sesgo, tanto los casos como los controles tuvieron menos probabilidades de haber recibido la vacuna

antirotavirus, con lo cual se redujo la posible diferencia en las tasas de vacunación entre los dos grupos. Para reducir al mínimo este sesgo, se preguntaron a los padres la razón por la cual se negaron a participar en la evaluación, con la finalidad de caracterizar mejor el grupo de los que no responden.

No se entregaron resultados individuales a los participantes, sin embargo, se notificaron los resultados individuales a los hospitales participantes del estudio, para sus propias estadísticas y análisis de manejo de casos.

No se estableció ningún sistema formal para notificar a los participantes de los resultados de la evaluación de la vacuna, sin embargo, se notificaron los resultados de la investigación a los hospitales participantes del estudio, para sus propios fines.

11.1.2. Riesgo físico y psicológico

Los participantes no se sometieron a ningún riesgo físico al formar parte de la evaluación. Es posible que los padres se sintieran avergonzados o incómodos cuando se abordaron temas delicados, como los que tienen que ver con sus antecedentes clínicos o de vacunación.

Las entrevistas de los casos se realizaron en lugares privados del hospital, siempre que fueran posibles, se realizaron de manera discreta las preguntas a los padres de los niños en temas sensibles.

11.1.3. Beneficios previstos

Los beneficios previstos incluyeron una mayor interacción con los profesionales médicos, que facilitaron la detección temprana de problemas de salud. Los casos y los controles se beneficiaron en el momento de la revisión de los

carnets, en el que se verificaron si es que los niños y niñas del estudio tenían completas sus vacunas o bien necesitaban vacunarse. Si el niño y niña debía vacunarse, se suministró información relativa al lugar donde podría obtener la vacuna.

11.1.4. Consideraciones éticas

El progenitor o tutor de cada participante, recibió información verbal y por escrito acerca de la importancia del estudio. Se obtuvo el consentimiento firmado antes del llenado de la encuesta.

Se proporcionó a los padres de familia la información acerca del estudio, se examinó el consentimiento informado, se dio lectura en voz alta y se solicitó que proporcionen la aceptación escrita del documento y la firma correspondiente.

El estudio no fue atentatorio contra la ética porque no comprometió el estado de salud de los niños participantes, porque: 1) no restringió ningún tratamiento, procedimiento médico o vacuna, u otro beneficio particular o general al niño que ingresa al estudio, 2) no comprometió su confidencialidad, al no publicarse los nombres de los casos ni controles y 3) se solicitó el consentimiento informado a los padres de familia o tutores de los niños para su participación voluntaria en este estudio 4) el muestreo de heces fecales no implicó procedimientos invasivos, sino la toma directa de la muestra a partir de la deposición espontánea del niño.

11.2. Audiencias interesadas en el resultado

- Personal técnico del Programa Ampliado de Inmunización del Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia

- Personal del Servicio Departamental de Salud de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz
- Participantes en el desarrollo del estudio de los Hospitales del niño “Dr. Ovidio Aliaga”, Materno infantil “Los Andes”, Boliviano Holandés, Pediátrico Albina Patiño y de niño “Dr. Mario Ortiz Suarez”.

12. CONCLUSIONES

- El presente estudio muestra evidencia de la efectividad de la vacuna antirotavirus y justificable el uso de esta vacuna en el Programa Ampliado de Inmunización del Ministerio de Salud de Bolivia, aunque la infección por rotavirus afecta principalmente a los niños de corta edad, esta evaluación demuestra una protección sostenida en niños ≥ 1 años de edad, especialmente en niños con la enfermedad diarreica más grave. La efectividad de las gastroenteritis severas por rotavirus fue del 59%. Sin embargo, entre los niños con la enfermedad más grave (puntuación ≥ 15 Vesikari), la efectividad de la vacuna fue altamente significativa, para niños < 1 año de edad (80%) y niños ≥ 1 año de edad (74%).
- La efectividad global sobre la magnitud de la protección de la vacuna antirotavirus frente a la gastroenteritis fue de 47% con la primera dosis y de 63% con la segunda dosis. La efectividad de la vacuna es menor entre los niños ≥ 1 año de edad, sin embargo, la vacuna ofrece una protección significativa contra las diarreas moderadas a graves (puntuación ≥ 11 Vesikari). Esto proporciona una fuerte evidencia de que la vacuna contra el rotavirus evita hospitalizaciones de diarreas graves en niños no sólo $<$ de 1 año de edad, sino también mayores ≥ 1 año de edad. La vacuna antirotavirus confiere un nivel de protección altamente significativa contra las diarreas moderadas y severas.
- La necesidad de cubrir los atrasos en vacunación en niños que no tenían la edad adecuada, pudo hacer que la muestra de este estudio estuviera compuesta de una proporción de niños que no fueron vacunados a la edad recomendada. La edad de vacunación, es un factor determinante para la efectividad de la vacuna, a menor edad mayor efectividad.
- Según esta investigación no existe una significancia estadística, entre la interacción posible de la vacuna antirotavirus y las vacunas BCG,

antipolio y pentavalente, por lo tanto, no existe ninguna asociación entre las vacunas administradas.

- De la misma forma el estudio no reporta ninguna asociación entre la vacuna antirotavirus y la lactancia materna frente a las gastroenteritis por rotavirus.
- Según los resultados la vacuna protege contra rotavirus de una variedad de cepas, sobre todo contra las cepas heterotípicas G3P [8] y G9P [8].

13. RECOMENDACIONES

El Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de Bolivia debe promocionar y continuar con la vacuna antirotavirus, asimismo deberá realizar el esfuerzo necesario para cumplir y completar el esquema de vacunación con las dos dosis, de forma oportuna en los primeros meses de vida (con la primera y segunda dosis a los 2 y 4 meses de edad respectivamente).

El PAI debe realizar estudios de investigación y monitorear a los nuevos genotipos que están emergiendo, además verificar si los nuevos genotipos, están circulando dentro de las tres áreas geográficas del país, asimismo, continuar con los análisis respectivos de los reportes a través del sistema de vigilancia epidemiológica en los hospitales donde se realizó las investigaciones.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abate. H, et al. Results of a Hospital-Based Study on Rotavirus Gastroenteritis in Latinoamerican Children, In 24th International Congress Pediatrics (ICP); 2004; Cancún México; 2004.

Aizpurua Galdeano P, García Vera C. Datos poblacionales de México sugieren efectividad de la vacuna frente al rotavirus en la disminución de la mortalidad por diarrea en niños pequeños. *Evid Pediatr.* 2010; 6:34.

Bank TW. Country and Lending Groups. Available at:
http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups#Lower_middle_income. Accessed April 29, 2015.

Bines J. Intussusception and rotavirus vaccines. *Vaccine.* 2006;24(18):3772–6.

Braeckman Tessa, Van Herck Koen, Meyer Nadia, Pirçon Jean-Yves, Soriano-Gabarró Montse, Heylen Elisabeth et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study 2012; 345: e4752 *BMJ* 2012; 345 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4752> (Published 08 August 2012).

Clark HF, Lawley DA, Schaffer A, Patacsil JM, Marcello AE, Glass RI, et al.

Assessment of the epidemic potential of a new strain of rotavirus associated with the novel G9 serotype which caused an outbreak in the United States for the first time in the 1995–1996 season. *J Clin Microbiol.* 2004;42(4):1434–8.

Cotes K, Alvis-Guzmán N, Rico A, Porras A, Cediél N, Chocontá Piraquive LA,

et al. Evaluación del impacto de la vacuna contra rotavirus en Colombia usando métodos rápidos de evaluación. Rev Pa -nam Salud Publica. 2013;34(4):220–6.

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/rotavirus-spanish.htm>

CDC. Development of new vaccines for tuberculosis: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis(ACET).MMWR 1998;47(No.RR-13).

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00054407.htm>

<http://www.cdc.gov/tb/esp>

Cortese MM, Immergluck LC, Held M, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. Pediatrics **2013**; 132(1): e25-33.

Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. The Journal of infectious diseases **2010**; 201(3): 363-9.

De Palma O, Cruz L, Ramos H, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. Bmj **2010**; 340: c2825.

De Oliveira LH, Giglio N, Ciapponi A, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. Vaccine **2013**; 31 Suppl 3: C99-108.

De Palma Orbelina, Cruz Lilian, Ramos Hector, de Baires Amada, Villatoro

Nora, Pastor Desiree et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010; 340 :c2825.

Do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS medicine* **2011**; 8(4): e1001024.

Gaggero A, O’Ryan M, Noel J, Glass R, Monroe S, Mamani N, et al. Prevalence of astrovirus infection among Chilean children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3691-3.

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 (1 supl):30–6.

Guia practica de enfermedades y vacunas, disponible en url: [http:](http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/rotavirus/vacuna-contra-rotavirus.htm)

www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/rotavirus/vacuna-contra-rotavirus.htm

Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, et al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *The Pediatric infectious disease journal* **2011**; 30(1 Suppl): S42-7.

<http://www.vacunacion.com.ar>: **Guia practica de enfermedades y vacunas**

Dr. Carlos Alfredo Kohler

Investigaciones informativas realizadas por Instituto de Biología Molecular y

Biotecnología de la UMSA (Protocolo de la vigilancia centinela de rotavirus) 2005.

Korinek Paulhke. Kundi M. Rendi W. et.al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* (revista en internet). 2011. 29:2791- 2796. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320539>.

Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* **2014**; 14(9): 847-56.

Lineamientos técnicos. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra el rotavirus. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000586cnt-2014-12_lineamientos-rotavirus.pdf

Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8(5):305-31.

Lucero Yalda, Mamani Nora, Cortés Héctor, Peña Alfredo, Vergara Rodrigo, Ryan Miguel. Genotipos de rotavirus aislados de niños chilenos con gastroenteritis atendidos en dos hospitales públicos: variantes virales circulantes en un país con uso limitado de vacunas anti-rotavirus. *Rev. chil. infectol.* [revista en la Internet]. 2012 Abr [citado 2012 Nov 11];29(2):142-148. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182012000200004&lng=es.doi:10.4067/S071610182012000200004.

Llerena Santa Cruz E, Buñuel Álvarez JC. En Estados Unidos, la vacuna frente a rotavirus es efectiva para reducir de forma importante la incidencia de ingresos hospitalarios por gastroenteritis en niños menores de cinco años. *Evid Pediatr.* 2010;6:50.

Nakagomi T. Rotavirus infection and intussusception: a view from retrospect. *Microbiol Immunol.* 2000;44(8):619–28.

Nieto Guevara J, López O, González G. Impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en la hospitalización por gastroenteritis aguda grave en el Hospital del Niño de la Ciudad de Panamá. *RevPanam Salud Publica.* 2008;24(3):189–94

Manual técnico y Educativo del PAI, Ministerio de Salud.

Manual De Vigilancia De Enfermedades Inmunoprevenibles Programa Ampliado De Inmunización Familiar Y Comunitaria Serie: Documentos Técnico - Normativos La Paz - Bolivia 201 6 R-BO Bolivia. Ministerio de Salud. Dirección General de Servicios de Salud. Programa Ampliado de Inmunización - PAI.

Matson D O, O’Ryan ML, Jiang X, Mitchell D K. Rotavirus, enteric adenoviruses, caliciviruses, astroviruses, and other viruses causing gastroenteritis. In *Clinical Virology Manual, 3rd Edition.* S Spector, RL Hodinka, SA Young, Editors. Washington DC; ASM Press, 2000, pp. 270-294.

Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex

specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**; 385(9963): 117-71.

O’Ryan M, Prado V, Pickering L K. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 125-36.

O’Ryan M L, Matson D O, Estes M K, Pickering L K. Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care centers in Houston. *J Infect Dis* 1990; 162: 810-16.

O’Ryan M L, Mamani N, Avendaño L F, Cohen J, Pena A, Villarroel J, et al. Molecular epidemiology of human rotaviruses in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 305-11.

O’Ryan G Miguel. Vacunas anti-rotavirus: Al fin una realidad. *Rev. chil. infectol.* [revista en la Internet]. 2005 Dic [citado 2012 Oct 16]; 22(4): 345-354. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182005000600007&lng=es. doi: 10.4067/S0716-10182005000600007.

Organización Panamericana de la Salud, Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus, Washington, D.C.20037, OPS (Publicación científica y Técnica No.623), 2007.

Organization WH. Immunization, Vaccines and Biologicals. Accessed April 29, 2015.

Organization WH. Generic Protocols for (i) hospital-based surveillance to

estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children: field test version. Available at: http://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/generic_protocols/en/.

Patel MM, Parashar UD. Assessing the effectiveness and public health impact of rotavirus vaccines after introduction in immunization programs. *The Journal of infectious diseases* **2009**; 200 Suppl 1: S291-9.

Payne DC, Boom JA, Staat MA, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2013**; 57(1): 13-20.

PA G. Effectiveness of Rotavirus Vaccination Against Severe Childhood Diarrhea -- Guatemala, 2012. *Epidemic Intelligence Service Conference*. Atlanta, Georgia, **2014**.

Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *Jama* **2009**; 301(21): 2243-51.

Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;supl 1:S1–5.

Patel MM, Patzi M, Pastor D, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus

vaccine in Bolivia: case-control study. *Bmj* **2013**; 346: f3726.

Parashar UD, Burton A, Lanata C, BoschiPinto C, Shibuya K, Steele D, et al.
Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004.
J Infect Dis. 2009;200 supl 1:S9–15.

Parashar UD, et al. (2003). Global illness and deaths caused by rotavirus
disease in children. *Emerg Infect Dis*; 565-72.

Pérez Schael Irene. Aplicación universal de la vacuna de rotavirus: impacto en
la mortalidad y hospitalizaciones por diarrea. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.*
[revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2012 Oct 15]; 31(2): 104-111.
Disponible en:
[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-
25562011000200004&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562011000200004&lng=es)

Richardson V, Parashar U, Patel M. Childhood diarrhea deaths after rotavirus
vaccination in Mexico. *The New England journal of medicine* **2011**; 365(8):
772-3.

Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Johnson B,
GomezAltamirano CM, Parashar UD, et al. Effect of rotavirus vaccination
on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.*
2010;362(4):299–305.

Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains:
implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 1):
S30-6. Review.

Salleras L, Domínguez A., Borrás E, Soldevilla N. Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: introducción a la medición de la protección directa e indirecta. *Vacunas* (revista en internet). 2011. 12(4):136-146. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988711700218>.

Thongprachum A, Chan-It W, Khamrin P, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Mizuguchi M, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. En Japon Reemergence of New Variant G3 Rotavirus in Japanese Pediatric Patients, 2009-2011. Department of Developmental Medical Sciences, School of International Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; Division of Microbiology, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan. 2012 Oct 30. Published by Elsevier B.V. All rights reserved, pii: S1567-1348(12)00303-6. doi: 10.1016/j.meegid.2012.09.010.

Vesikari T. Van Damme P. Giaquinto C.et.al. European society for pediatric infectious disease consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *The pediatric infectious disease journal*. (revista en internet). 2015. 34(6):635-643. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.691.9318&rep=rep1&type=pdf>.

WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd edition. Geneva, World Health Organization, 2009.

Yen C, Figueroa JR, Uribe ES, et al. Monovalent rotavirus vaccine provides protection against an emerging fully heterotypic G9P[4] rotavirus strain in Mexico. *The Journal of infectious diseases* **2011**; 204(5): 783-6.

15. ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA DE VESICARI

| Escala de Ruuska - Vesikari para severidad de rotavirus | |
|---|--------|
| SINGNOS Y SINTOMAS | PUNTOS |
| 1. Duracion de la diarrea en dias | |
| < 1 | 0 |
| 1 a 4 | 1 |
| 5 | 2 |
| > 6 | 3 |
| 2. Maximo numero de deposiciones/24 horas | |
| 0 | 0 |
| 1 a 3 | 1 |
| 4 a 5 | 2 |
| >5 | 3 |
| 3. Duracion de los vomitos en dias | |
| 0 | 0 |
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| > 3 | 3 |
| 4. Maximo numero de vomitos; episodios/24 horas | |
| 0 | 0 |
| 1 | 1 |
| 2 a 4 | 2 |
| >5 | 3 |
| 5. Temperatura en °C | |
| 37°C (0) | 0 |
| 37.1°C - 38.4°C (1) | 1 |
| 38.5°C - 38.9°C (2) | 2 |
| > 39°C (3) | 3 |
| 6. Deshidratacion | |
| Nada (No) | 0 |
| Leve (1-3%) | 2 |
| Moderada/Severa (>6%) | 3 |
| 7. Tratamiento | |
| Ninguno u otro | 0 |
| Rehidratacion | 1 |
| Hospitalizado | 2 |
| Leve 0 - 8 puntos | |
| Moderada 9 - 14 puntos | |
| Severa > 15 puntos | |
| 9 o > Mayor posibilidad de Rotavirus | |

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ID: _____
Edad (meses) en el momento de la enfermedad del caso: _____

Efectividad de la vacuna antirotavírica - Consentimiento Informado

Propósito y Procedimientos

Desde agosto del 2008, el Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia está aplicando una vacuna para evitar la enfermedad diarreica aguda causada por un virus llamado rotavirus, que infecta los niños pequeños, y a veces causa deshidratación grave. El Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, el hospital (diga el nombre del hospital participante), la Organización Panamericana de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, están realizando un estudio, para saber si las infecciones por rotavirus han disminuido desde que se está usando la vacuna. PATH, una organización internacional de la salud, está pagando este estudio. Los resultados del estudio ayudarán a los médicos de Bolivia, a conocer más de las diarreas y de las vacunas. Estamos hablando con usted porque su hijo(a) tiene diarrea y quisiéramos saber si la enfermedad es ocasionada por rotavirus.

Usted es libre de decidir si su hijo(a) participará o no en el estudio. Si su hijo(a) no participa en el estudio, seguirá recibiendo en el hospital el mismo tratamiento y cuidado que ha recibido hasta hoy y el mismo servicio de salud que tiene actualmente. Si decide participar, le haremos algunas preguntas de la salud de su hijo(a), el sitio donde vive, le pediremos que nos deje ver el carnet de vacunación e historia clínica. Responder las preguntas tomará 15 a 20 minutos.

Riesgos/inconveniencias

Usted puede dejar de responder cualquier pregunta o puede parar la entrevista en cualquier momento. Participar en el estudio no tiene ningún costo para usted, no recibirá ningún pago por su participación y no tiene ningún riesgo para usted o su hijo(a). Deseamos preguntar si su niño tiene HIV o no. Como esta pregunta puede ser para algunos padres una pregunta sensible, usted puede rechazar contestar a esta pregunta o cualquier otra pregunta en el cuestionario.

Beneficios

Si nos damos cuenta que al niño(a) le faltan vacunas, podemos remitirlo(a) para que se las administren gratis. También, los resultados del estudio ayudarán a los médicos de Bolivia, a saber más de las diarreas y las vacunas.

Seguridad de datos

Todo lo que hablemos es confidencial. Ni el nombre de su hijo(a) ni el suyo será mencionado en los resultados del estudio. Los formularios serán guardados en un sitio seguro, donde sólo las personas que trabajan en el estudio podrán verlos.

Costo

Participar en el estudio no tiene ningún costo para usted, no recibirá ningún pago por su participación.

Condiciones

Usted es libre de decidir si su hijo(a) participará o no en el estudio. Si su hijo(a) no participa en el estudio, seguirá recibiendo en el hospital el mismo tratamiento y cuidado que ha recibido hasta hoy y el mismo servicio de salud que tiene actualmente.

Persona del contacto

Si usted tiene preguntas sobre la entrevista o cree que su hijo(a) ha sido perjudicado(a) por el estudio, puede ponerse en contacto con el responsable del estudio en cada hospital

Si usted tiene una pregunta sobre los derechos de su hijo(a) por participar en el estudio o si no está satisfecho con el estudio, puede llamar a la Dra. Maritza Patzi (2442473) en el Ministerio de Salud y Deportes en Bolivia.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estoy de acuerdo en que mi hijo(a) participe en la encuesta. Me han dejado hacer preguntas y opino que todas mis preguntas se han respondido satisfactoriamente. Sé que yo decidí participar en esta encuesta. Sé que después de permitir que mi hijo o mi hija participen en la encuesta, puedo decidir retirarme en cualquier momento. Recibiré una copia de este formulario de consentimiento.

Nombre del niño: _____

Dirección: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____

Nombre de la Madre, Padre o Tutor: _____

_____ C.I.: _____

Firma de la Madre, Padre o Tutor: _____

Fecha: _____ Cel./fono: _____
(Escribir una "X" si no puede firmar con el nombre)

-

He leído y explicado el formulario de consentimiento a la persona nombrada arriba y he visto que dicha persona dió su consentimiento al marcar con una "X".

Nombre Entrevistador

C.I.: _____

Firma del entrevistador

Nº Teléfono/Cel: _____

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

C.I: _____

Nº Teléfono/Cel: _____

Fecha _____

(Cuando una persona no puede firmar con su nombre, un testigo debe verificar y firmar abajo.)

Lugar de la entrevista: _____

ANEXO 3. CUESTIONARIO DE CASO Y CONTROL

Tamizaje para el reclutamiento

1. Criterios de Inclusión *(Por favor, siga las preguntas hasta que llegue a “PARE” o “INCLUYA”)*

- 1.1 El(la) niño(a) nació el 1 de junio del 2008 o después **y** tiene 8 o más semanas de edad?
O si
O no, **PARE**
- 1.2 Es la enfermedad diarreica aguda -EDA- la causa principal para que el niño(a) haya sido hospitalizado?
O si
O no, **PARE**
- 1.3 El niño(a) fue hospitalizado con diarrea aguda (3 o más episodios de diarrea en un periodo de 24 horas)?
O si
O no, **PARE**

2. Criterios de Exclusión *(excluya si el participante responde SI a cualquiera de las siguientes preguntas)*

- 2.1 La diarrea del niño(a) se inició hace más de 14 días antes de la hospitalización?
O si, **PARE**
O no
- 2.2 El(la) niño(a) fue ingresado a otro hospital por más de 24 horas antes de ser admitido o antes de ser remitido(a) a este hospital
O si, **PARE**
O no
- 2.3 El padre o tutor está disponible o dispuesto a participar del estudio?
O si, **INCLUYA —Por favor reclute el niño(a)**
O no, **CONSIGNE LA INFORMACION GENERAL DEL CUESTIONARIO (RECUADRO) Y PROSIGA DE ACUERDO A LAS INSTRUCCIONES DE MUESTREO**

Cuestionario de caso y control

Participación en el estudio

1 Acepta

2 Rechaza

Si el entrevistado rechazó participar del estudio, qué razones dio?

1 No tiene tiempo

2 No le interesa

3 Le da temor

4 No dio la razón

4. Otras _____

BLOQUE I. INFORMACIÓN GENERAL [*Información para ser consignada por el entrevistador*]

1. ID: _____ N° de Historia Clínica: _____

2. Fecha de nacimiento(dd/mm/año) ___ / ___ / ___

3. Edad del(a) niño(a): _____ meses

4. Sexo del menor: 1 Masculino 2 Femenino

5. Nombre del(a) entrevistador(a)

7. Nombre del Hospital: _____

8. Fecha de llenado de la encuesta (dd/mm/año) ___ / ___ / _____

9. Lugar de la entrevista: 1 hospital 2 casa 3 otro: _____

10. Llene los detalles correspondientes:

a. Fecha de ingreso al hospital o a emergencia (dd/mm/aa) ___ / ___ / _____ y

hora aproximada: ___ : ___ AM PM

b. Fecha del egreso (d/m/a) ___ / ___ / _____ y hora aproximada: ___ : ___ AM PM

c. Egreso: 1 Alta Médica 2 Remitido a otro hospital 3 Muerto 4 Alta solicitada 5 Fuga

d. Fecha de resolución de la diarrea: ___ / ___ / _____

BLOQUE II. INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

11. ¿Qué es usted del(a) niño(a)?

1 Madre

- 2 Padre
- 3 Otro parentesco
- 4 Tutor o cuidador

12. Dónde vive el(a) niño(a)? / En qué ciudad, municipio, zona vive el(la) niño(a)?

Ciudad

Municipio

Barrio/Zona:

Dirección Completa:

13. Contando sala, comedor, cocina, baños y dormitorios, cuántas habitaciones tiene la casa donde vive el niño(a)?

_____ habitaciones

14. Cuántos cuartos en TOTAL de la casa del(a) niño usan para dormir?

_____ cuartos

15. CONTANDO AL (A LA) NIÑO(A), cuántas personas viven en la casa?

_____ personas

16. CONTANDO AL (A LA) NIÑO(A), cuántos niños y niñas menores de 10 años viven en la casa del niño(a)? _____ niños y niñas

17. Me podría decir cuántos años tiene (usted/la mamá del(a) niño(a))? _____ años

9 No sabe

18.Cuál fue el último año de estudios que (usted/la mamá del(a) niño(a)) aprobó?

- 1 Ninguno
- 2 Primaria (1 a 6 grado)
- 3 Secundaria (1 a 5 año)
- 4 Técnica o universitaria
- 9 No sabe

19. (Usted/la mamá del(a) niño(a)) es soltera, casada, separada, acompañada o en unión libre o es viuda?

- 1 Casada
- 2 Soltera
- 3 Separada
- 4 En unión libre/ Acompañada
- 5 Viuda
- 9 No sabe

20.Cuál fue el último año de estudios que aprobó (usted/el papá del(a) niño(a))?

- 1 Ninguno
- 2 Primaria (1 a 6 grado)
- 3 Secundaria (1 a 5 año)
- 4 Técnica o universitaria
- 9 No sabe

21. Usted o el tutor del(la) niño(a) ganan sueldo?

- 1 Sueldo fijo
- 2 Ingreso libre

3 Sin ingresos

22. En la casa donde vive el niño con que servicios básicos se cuenta?

- | | | | |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| a. Luz | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| b. Agua potable | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| c. Alcantarillado | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| d. Recojo de basurero | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |

23. Cuáles de las siguientes cosas que le voy a leer, hay en la casa del (de la) niño(a)?

- | | | | |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| a. Radio | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| b. Televisión | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| c. Refrigerador | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| d. Bicicleta | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| e. Motocicleta | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| f. Auto | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| g. Teléfono | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| h. Computador | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| i. Celular | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |
| j. Internet | 1 <input type="checkbox"/> Si | 2 <input type="checkbox"/> No | 9 <input type="checkbox"/> No sabe |

24. la casa donde vive el niño(a) es:

- 1 Propia
- 2 Alquilada
- 3 Cuidador
- 4 Anticrético
- 5 Compartida

| |
|---|
| BLOQUE III. PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN |
|---|

25. Cuánto peso el(la) niño(a) al nacer?

_____ Kg. 9 No sabe

26. El(la) niño(a) recibió pecho alguna vez?

- 1 Si
- 2 No
- 9 No sabe

27. Aún le está dando pecho?

- 1 Si
- 2 No
- 9 No sabe

28. Durante cuántos meses le dio pecho?

_____ meses 99 No sabe

29. A qué edad comenzó a darle al(a) niño(a) otros alimentos como jugos, frutas, verduras?

_____ meses 66 No la ha iniciado aún 99 No sabe

30. En las últimas 2 semanas, el(la) niño(a) frecuento la guardería, escuela o cualquier lugar con más de 5 niños menores de 10 años?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 No sabe

31. Alguna vez han vacunado al(a) niño(a)?

- 1 Sí
- 2 No

SI CONTESTA NO PASE A LA PREGUNTA 34

- 9 No sabe

SI CONTESTA NO SABE PASE A LA PREGUNTA 34

32. Dónde vacunaron al(a) niño(a)? [Marque la opción que refiera el entrevistado y sobre la línea escriba el nombre de la institución a la que llevaron el(la) niño(a) a vacunar]

- 1 Establecimientos de salud (incluya toda la información disponible)

Nombre: _____

Ciudad: _____

Municipio: _____

- 2 Otro: _____

- 9 No sabe

SI RESPONDE NO SABE, PASE A LA PREGUNTA 34

33. Siempre ha vacunado al(a) niño(a) en ese (puesto de salud/hospital/clínica) o lo(la) ha llevado a vacunar a otro sitio?

- 66 Siempre lo (la) ha vacunado en el mismo sitio

Nombre: _____

Barrio/Zona

Ciudad

Departamento: _____

Municipio: _____

Nombre: _____

Departamento: _____

Municipio: _____

Nombre: _____

Departamento: _____

Municipio: _____

PASE A LA PREGUNTA 34

34. Por qué razón no han vacunado al(a) niño(a)? [Puede marcar más de una opción de respuesta]

- 1 El puesto de vacunación, clínica u hospital queda muy lejos
- 2 No había vacuna en el puesto de vacunación, clínica u hospital
- 3 El(la) niño(a) estaba enfermo(a)
- 4 Le dan miedo los efectos secundarios de las vacunas
- 5 El puesto de vacunación estaba cerrado
- 6 No tenía plata
- 9 Otras razones: _____

BLOQUE IV. ANTECEDENTES DEL NIÑO(A)

35. ***PARA CASOS Y CONTROLES DE HOSPITAL:*** SIN CONTAR ESTA VEZ, cuántas veces han hospitalizado al(a) niño(a) [NO SE INCLUYE LA ACTUAL HOSPITALIZACION]?

- 1 0
2 1-2 veces
3 3-5 veces
4 6-10 veces
5 Más de 10 veces
9 No sabe

36. En el último mes, cuántas veces llevaron al(a) niño(a) al puesto de salud, clínica u hospital porque estuviera enfermo(a)?

- 1 0
2 1-2 veces
3 3-5 veces
4 6-10 veces
5 Más de 10 veces
9 No sabe

37. Alguna vez han hospitalizado al(a) niño(a) por diarrea?

- 1 Sí
2 No
9 No sabe

38. El(la) niño(a) sufre de alguna enfermedad crónica? / SI CONTESTA SI, PREGUNTE: Cuál?

- 1 Sí Cuál? _____
2 No
9 No sabe

39. El(la) niño(a) recibe algún medicamento permanentemente? / SI CONTESTA SI, PREGUNTE: Cuál?

- 1 Sí Cuál? _____
2 No
9 No sabe

40. El(la) niño(a) tiene VIH o SIDA?

- 1 Sí
2 No
3 No desea responder
9 No sabe

BLOQUE V. ENFERMEDAD ACTUAL

41. *Antes de traer el(la) niño(a) al hospital, cuántos días llevaba con diarrea?*

_____ días 99 No sabe

42. *Cuántas deposiciones por día hacía el(la) niño(a)? / Si los padres o acudientes dan un número de deposiciones por horas, pregunte: Pero ese día, más o menos cuantas deposiciones hizo?*

_____ deposiciones / día 99 No sabe

43. *El (la) niño(a) tuvo vómito?*

1 Si

2 No

9 No sabe

SI LA RESPUESTA ES NO O NO SABE, PASE A LA PREGUNTA 46

44. *Antes de traer el(la) niño(a) al hospital, cuántos días llevaba con vómito?*

_____ días 9 No sabe

45. *Cuántas veces por día vomitaba? / Si los padres o acudientes dan un número de episodios de vómito por horas, pregunte: Pero ese día, más o menos cuantas veces vomitó?*

_____ episodios de vómito / día 99 No sabe

46. *En la casa, antes de traer al(a) niño(a) al hospital, le dio suero oral?*

1 Si

2 No

9 No sabe

BLOQUE VI. INFORMACIÓN PARA SER RECOLECTADA DE LA HISTORIA CLÍNICA O ENTREVISTANDO AL MÉDICO QUE ATENDIÓ EL MENOR AL INGRESO

47. Al ingreso o la admisión, antes de la rehidratación, cuál era la condición general del(a) niño(a)?

- 1 Bien, alerta
2 Agitado(a), irritable
3 Letárgico(a) o inconsciente
9 No sabe

48. Al ingreso, la admisión o durante la hospitalización, el(la) niño(a) tuvo ojos hundidos?

- 1 Si
2 No
9 No sabe

49. Al ingreso o la admisión, antes de la rehidratación, qué tan sediento estaba el(la) niño(a)?

- 1 Bebía normalmente, no tenía sed
2 Sediento, bebía ávidamente
3 Bebía pobremente o no era capaz de beber
9 No sabe

50. Al ingreso o la admisión, antes de la rehidratación, cómo era el signo del pliegue en el abdomen?

- 1 Regresaba rápidamente (inmediatamente)
2 Regresaba lentamente (1 a 2 segundos)
3 Regresaba muy lentamente (más de 2 segundos)
9 No sabe

51. El (la) niño(a) recibió rehidratación con Plan C durante la estancia hospitalaria?

- 1 Si
2 No
9 No sabe

52. El (la) niño(a) fue dejado en emergencias, la URO o fue hospitalizado por razones sociales?

- 1 Si
2 No
9 No sabe

53.Cuál fue la mayor temperatura del niño durante la estancia en el hospital?

_____ ° C 9 No sabe

BLOQUE VII. HISTORIA DE VACUNACIÓN Y PESO Y TALLA

Si el carnet de vacunación está disponible, consigne la información en los cuadros siguientes. Si en la primera entrevista los padres o tutores no tienen el carnet de vacunación, registre la información verbal que den y complete después la historia de vacunación, verificando la información con el carnet de vacunación u otros registros escritos disponibles (puesto de salud donde fue vacunado el(la) niño(a), etc.).

SI SE PUEDE SACAR FOTOCOPIA DE EL CARNET MEJOR.

54. CARNET DE VACUNACIÓN O HISTORIA DE VACUNACIÓN

| Rotarix | Recibió la vacuna? (Marque una opción) | | | Fecha (Llene completamente) | | | Fuente del registro (indique la fuente en cada vacuna) | | | Puesto de salud u hospital donde fue vacunado |
|-----------------|---|----------|-----------|--------------------------------|-----|-----|---|--------------|-----------------------|---|
| | 1= Si | 2= No | 9= NS* | Día | Mes | Año | 1** = Verbal | 2= Carnet | 3= Registro Médico | |
| Rotarix dosis 1 | | | | | | | | | | |
| Rotarix dosis 2 | | | | | | | | | | |

* NS= No sabe

** *Por favor, confirme todos los reportes verbales de vacunación con el carnet de vacunación u otros registros escritos*

| VACUNAS | Recibió la vacuna? (Marque solo una opción) | | | Fecha (Llene completamente) | | |
|-------------------------------------|--|----------|----------|--------------------------------|-----|-----|
| | 1= Si | 2= No | 9= NS | Día | Mes | Año |
| BCG | | | | | | |
| VOP 1ra dosis | | | | | | |
| VOP 2da dosis | | | | | | |
| VOP 3ra dosis | | | | | | |
| DPT/HiB/HB (pentavalente) 1ra dosis | | | | | | |
| DPT/HiB/HB (pentaval.) 2da dosis | | | | | | |
| DPT/HiB/HB (pentavalente) 3ra dosis | | | | | | |
| Triple viral;SRP; MMR | | | | | | |
| SRP | | | | | | |
| Antiamarilica | | | | | | |
| Otras vacunas | | | | | | |

* NS= No sabe

POR FAVOR, CONSIGNE el peso y la talla ACTUAL del(a) niño(a)

55. Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm.

| |
|--|
| BLOQUE VIII. INFORMACIÓN DE LABORATORIO |
|--|

56. *Cuál fue la fecha de toma de la muestra de material fecal?*

__ / __ / ____ (dd/mm/aaaa)

57. *Resultado de ELISA para rotavirus en la muestra de materia fecal*

1 Positivo

2 Negativo

3 Indeterminado

58. *Fecha de reporte del resultado ELISA por el Laboratorio nacional de Referencia*

__ / __ / ____ (dd/mm/aaaa)

59. *Resultado de la serotipificación*

G ___ P ___

¡AGRADEZCA AL (A LA) ENTREVISTADO(A) LA COLABORACIÓN!

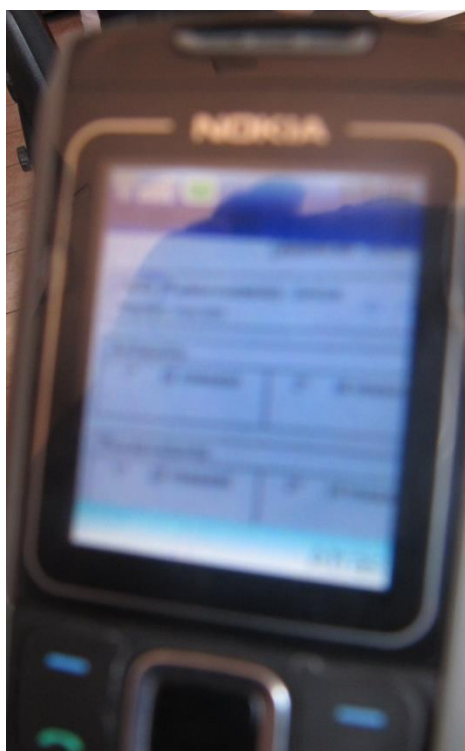
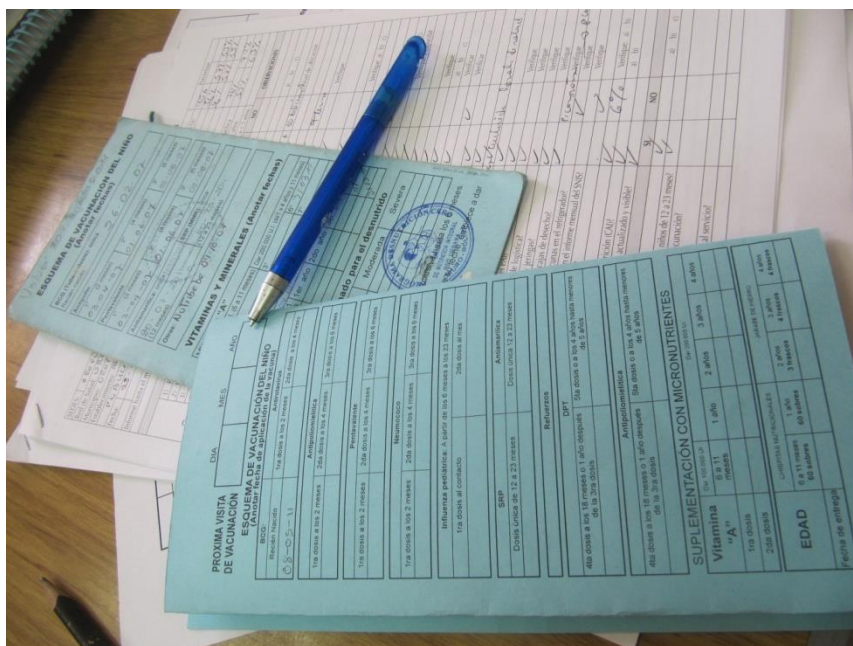
ANEXO 4. FOTOGRAFÍAS

Revisión del estado vacunal en cuadernos y registros del establecimiento de salud



| Nº | Nombres y Apellidos | Vacunación por antigénos | | | | | | | | | | Observaciones | | | | | | | | | |
|----|------------------------|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | | | | | | | | |
| 1 | Quila, Alvaro Castañón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Sanabria, Juan Carlos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Quirós, Lope Espinoza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Quirós, Carlos Zúñiga | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Quirós, César Zúñiga | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Kalder, Walter Enrique | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 26 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 27 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 29 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 31 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 33 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 34 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 39 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 41 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 42 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 43 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 44 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 45 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 46 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 47 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 48 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 49 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | Quirós, Yenny Saigón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Revisión del estado vacunal en el carnet de salud infantil y fotografía por digital.



Visitas a hospitales y resguardo de muestras



Capacitaciones a los encuestadores y evaluación de la información en los distintos hospitales

